ZUR WIRKUNG VON RELAXIN AUF DAS KOLLAGENE BINDEGEWEBE DES UTERUSMUSKELS VON KÜHEN IN VERSCHIEDENEN REPRODUKTIONSSTADIEN

von
Annelie Gröber

Diss. München 1964

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

ZUR WIRKUNG VON RELAXIN AUF DAS KOLLAGENE BINDEGEWEBE DES UTERUSMUSKELS VON KÜHEN IN VERSCHIEDENEN REPRODUKTIONSSTADIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Annelie Gröber
aus
München

München 1984

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. W. Leidl

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Priv.Doz.Dr.Dr. habil. F. Graf

Tag der Promotion: 24. Februar 1984

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0003

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATUR	3
	Relaxin	
	1. Allgemeines	3
	Geschichtliche Aspekte	3
	Nachweis	4
	Hormoneller Ablauf vor der Geburt beim Rind.	5
	Allgemeine Wirkung	5
	Bioassays	7
	2. Biochemie	8
	Struktur und chemische Eigenschaften	8
	Bei Kühen	8
	Bei Schweinen	10
	Bei Ratten	12
	Ähnlichkeit zu Insulin	13
	Ausscheidung	14
	3. Bildungsorgane	14
	Allgemeines	14
	Nachweis beim Rind	15
	Beim Schaf	16
	Beim Schwein	17
	Bei Ratten	20
	Bei Kaninchen	20
	Bei Meerschweinchen	20
	Bei Katzen	20
	Bei Haien	21
	Bei Menschen	21
	4. Plasmarelaxinspiegel	24
	Beim Rind	24
	Beim Schaf	26
	Beim Schwein	27
	Bei Ratten	29
	Bei Hamstern	30
	Bei Meerschweinchen	30
	Bei Katzen	31
	Bei Menschen	32

Seite

5. Wirkung..... 35
Beim Rind..... 35
Beim Schaf..... 36
Beim Schwein..... 37
Bei Ratten..... 44
Bei Mäusen..... 45
Bei Meerschweinchen..... 46
Bei Hamstern..... 46
Bei Menschen..... 47
6. Wechselwirkung mit anderen Stoffen..... 47
Progesteron..... 47
Östrogen..... 50
Prolaktin..... 52
Prostaglandine..... 52
Oxytocin..... 54
HCG..... 55
Katecholamine..... 56
Uteriner Glykogen-, Wasser- und Stickstoffgehalt 56
cAMP..... 57
Ornithin Decarboxylase..... 59
Fetaler Einfluß..... 59
7. Histologie..... 60
Relaxinwirkung auf Kollagen..... 60
Relaxinwirkung auf Fibroblasten..... 66
Relaxinwirkung auf den Uterus..... 67

III. MATERIAL UND METHODE..... 69
Material..... 69
Methode..... 69

IV. ERGEBNISSE..... 72

V. DISKUSSION..... 86

VI. ZUSAMMENFASSUNG..... 91

VII. SUMMARY..... 92

VIII. LITERATURVERZEICHNIS..... 93

LEBENSLAUF

ABKÜRZUNGEN

cAMP	= zyklisches Adenosinmonophosphat
hFSH	= human follicle-stimulating hormone
HCG	= humanes Choriongonadotropin
$PGF_{2\alpha}$	= Prostaglandin $F_{2\alpha}$ oder synthetisch hergestellte Analoga
PMSG	= pregnant mare serum gonadotropin
RIA	= Radioimmunoassay

I. EINLEITUNG

Das Hormon Relaxin, das vor allem ein Hormon der Schwangerschaft bzw. Trächtigkeit ist, lenkt seit über 50 Jahren die Aufmerksamkeit der Forscher auf sich und wurde bereits in vielerlei Hinsicht untersucht.

Es wird vor allem im Corpus luteum graviditatis gebildet.

Seine wesentliche Wirkung führt

1. durch die Umformung des Bindegewebes der Cervix, der Beckensymphyse und der Beckenbänder zu einer Erweiterung des Geburtskanals vor der Geburt, und
2. durch die Hemmung der Spontankontraktionen des Myometriums zu einer Relaxierung des Uterus.

Es ist jedoch unklar, wie die "relaxierende" Wirkung auf das Bindegewebe erfolgt.

Mit histologischen Methoden könnten möglicherweise die durch Relaxin hervorgerufenen Veränderungen des Bindegewebes sichtbar gemacht werden. Es wäre denkbar, daß sich durch die laufende Relaxinsekretion während der Trächtigkeit und durch die hohe Freisetzung dieses Hormons vor der Geburt die Zusammensetzung der Kollagenfasertypen quantitativ und qualitativ verändert.

In dieser Arbeit sollen die Kollagenfasern der Uterusmuskulatur von Kühen in verschiedenen Reproduktionsstadien histologisch dargestellt werden, um so die eventuellen Veränderungen der Kollagenfasertypen nachweisen zu können.

II. LITERATUR

R E L A X I N

1. Allgemeines

Geschichtliche Aspekte

Das Hormon Relaxin wurde 1926 von HISAW entdeckt. Er beobachtete, daß die "Relaxierung" der Beckensymphyse von Meerschweinchen durch Hormone beeinflußt wird.

Schon vor ihm beschrieb WILLIAMS (1909), daß bei Kühen kurz vor der Geburt die Aufrichtung des Kreuzbeins durch die Relaxierung der Beckenbänder zustande kommt.

Die Steilerstellung des Beckens, die eine Vergrößerung des knöchernen Geburtsweges ermöglicht, wurde auch später der Relaxierung der Beckenbänder zugeschrieben (RICE, 1969 und RICE u. WILTBANK, 1972).

FEVOLD, HISAW und MEYER zeigten 1930, daß der Extrakt aus Corpora lutea von trächtigen Schweinen eine Relaxierung der Beckensymphyse bei mit Östrogen vorbehandelten, ovariektomierten Meerschweinchen verursacht. Sie nannten die aktive Substanz Relaxin.

Die Anwesenheit von Relaxin in den Ovarien von Nicht-Säugetieren, wie zum Beispiel dem Huhn (HISAW u. ZARROW, 1950) oder tragenden Haien (STEINETZ et al., 1959) spricht für eine lange stammesgeschichtliche Entwicklung (KOOB, 1982).

Nachweis

Relaxin konnte bisher bei vielen, weiblichen Säugetieren und auch der Frau nachgewiesen werden. Es wurde in den Reproduktionsorganen oder im Blut von Kühen, Schweinen, Ratten, Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden, Katzen, Pferden, Schafen, Ziegen und Walen gefunden. Die Spiegel waren in der frühen Trächtigkeit sehr niedrig, stiegen in der mittleren oder späten Gravidität an und fielen nach der Geburt schnell ab (ANDERSON det al., 1974; FIELDS et al., 1980 und 1980b; HISAW u. ZARROW, 1950; KROC et al., 1959; O'BYRNE u. STEINETZ, 1976; SCHWABE et al., 1978; WADA u. YUHARA, 1960 u. 1961; ZARROW, 1947; GRISS et al., 1967; HALL, 1960).

Der Nachweis des Relaxin bei der Frau wurde von ABRAMSON et al. (1937), ZARROW et al. (1955) und O'BYRNE et al. (1978) geführt.

Relaxin konnte auch im Sperma des Mannes (LOUMAYE et al., 1980 und ESSIG et al., 1982), in den Hoden von Ebern (DUBOIS et al., 1978), Haushähnen (STEINETZ et al., 1959) und im Prostataepithel ausgewachsener, südamerikanischer Gürteltiere, den Armadillos, nachgewiesen werden (CAMERON et al., 1982).

Mit der Reinigung, Fraktionierung und Charakterisierung von Relaxin befaßten sich FRIEDEN et al. (1953, 1956 u. 1963), COHEN (1963) und SHERWOOD und O'BYRNE (1974).

Relaxin ist ein Polypeptidhormon mit einem Molekulargewicht von ungefähr 6000 Dalton, das vor allem im Corpus luteum der Trächtigkeit gebildet und vor der Geburt vermehrt freigesetzt wird (SCHWABE et al., 1976; 1977 u. 1978; JAMES et al., 1977; SHERWOOD u. O'BYRNE, 1974; M. WEISS u. STRUCK, 1977; FIELDS et al., 1980; HALL, 1960; SHERWOOD et al., 1975, 1976; O'BYRNE u. STEINETZ, 1976).

Hormoneller Ablauf vor der Geburt beim Rind

Durch den Anstieg des fetalen ACTH erfolgt ein geburtsauslösender Anstieg der fetalen Corticosteroide. Das Cortisol wird in der Pars fetalis der Plazenta zu Östron umgewandelt, das die Bildung von Prostaglandin $F_2\alpha$ in der gesamten Plazenta stimuliert. Die Prostaglandine wirken luteolytisch und führen so zu einer Hemmung der Progesteronbildung bei gleichzeitiger Stimulierung der Relaxinfreisetzung. Progesteron wird im Corpus luteum während der Trächtigkeit gebildet und freigesetzt, während Relaxin dort gebildet, nur wenig freigesetzt und vor allem gelagert wird. Das durch die Luteolyse freigesetzte Relaxin kann so unter dem Einfluß des vor der Geburt ebenfalls erhöhten Östrogens seine Wirkung entfalten (ANDERSON et al., 1973; ANDERSON 1979; ANDERSON u. PEREZGROVAS, 1982; BELT et al., 1971; DIEHL et al., 1974; SHERWOOD et al., 1976; HALL , 1960).

Allgemeine Wirkung

Die Wirkungen von Relaxin betreffen vor allem den Uterus, die Cervix und die Beckenbänder trächtiger Tiere, es konnten jedoch auch erhöhte Relaxinspiegel während der Laktation und während des Zyklus zur Zeit des Proöstrus nachgewiesen werden.

Relaxin bereitet den Geburtskanal auf die Geburt vor und scheint auch zusammen mit Steroidhormonen die Trächtigkeit zu erhalten (SCHWABE et al., 1978).

Viele Untersuchungen über die Wirkung von Relaxin vor der Geburt bei verschiedenen Spezies führten übereinstimmend zu folgenden Ergebnissen:

Die drei wesentlichsten biologischen Wirkungen von Relaxin sind:

1. die Hemmung der spontanen Kontraktionen des Myometriums, die zu einer Relaxierung des Uterus führt;
2. die Umbildung des Cervixgewebes dahingehend, daß das Gewebe weicher und dehnbarer wird und so die Erweiterung des Cervicalkanals ermöglicht, und
3. die Umforumg des Gewebes der Beckensymphyse, resultierend in der Verlängerung des Lig. interpubicum und damit der Vergrößerung des Beckenraumes

(HISAW, 1926 u. 1929; FEVOLD et al., 1930, ABRAMOVITZ u. HISAW, 1944; ALBERT et al., 1946; KRANTZ et al., 1950; FRIEDEN u. HISAW, 1953; FRIEDEN, 1958; MARTIN u. SCHOENBACH, 1958 u. 1959; WIQVIST u. PAUL, 1958; STEINETZ et al., 1959; ZARROW u. BRENNAN, 1959; SCHWABE et al., 1978; PORTER, 1979a).

Nach HISAW (1926) ist der gleichzeitige Einfluß des Follikelhormons Östrogen Voraussetzung für die Wirkung des Relaxins auf die Beckensymphyse.

Bioassays

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Bioassays für Relaxin entwickelt. Dabei wird Labortieren extrahiertes Relaxin injiziert und die Relaxinaktivität in vivo und in vitro gemessen.

Am besten scheint nach wie vor der Bioassay für Relaxin zu sein, bei dem die Beckensymphyse von Meerschweinchen nach der Applikation von Relaxin weich wird. Dieser Bioassay spricht auf das Relaxin verschiedener Spezies, wie zum Beispiel von Schweinen, Ratten, Mäusen, Hamstern, Haien und Menschen an (STEINETZ et al., 1982). Durch Palpation der Beckensymphyse der Meerschweinchen wurde schon vor 60 Jahren die Wirkung des verabreichten Relaxins geprüft. Man verglich die Ergebnisse mit dem "Standard", das waren tragende Meerschweinchen in den letzen 2 bis 3 Wochen der Gravidität (KROC, 1982).

Das Relaxin verschiedener Spezies und sogar die einzelnen Fraktionen des Schweinerelaxins haben relativ unterschiedliche Wirkungen auf Bioassays. Zum Beispiel "relaxiert" das Relaxin aus den Ovarien von Haien die Beckensymphyse von Meerschweinchen, aber nicht von Mäusen und hemmt auch nur die Motilität des Uterus von Meerschweinchen und nicht von Mäusen in vitro (STEINETZ, 1981). Das Relaxin von Rindern und Schweinen zeigt qualitativ gleiche Wirkung im Bioassay. Die spezifische Aktivität (units/mg) des Rinderhormons ist aber viel geringer als die des Schweines (FIELDS, 1982).

2. Biochemie

Struktur und chemische Eigenschaften

Bei Kühen

Die Isolierung und teilweise Charakterisierung von Relaxin aus den Corpora lutea von Kühen in der späten Trächtigkeit wurde von FIELDS et al. (1980) beschrieben:

Fraktionen mit Relaxinaktivität eluierten bei der Chromatographie mit Biogel P-10 im 6000- und 1400-Molekulargewichtsbereich.
Beide Fraktionen hemmen spontane Uteruskontraktionen von Mäusen und die 6000-Mg-Fraktion fördert die Umformung des Lig. interpubicum von Mäusen, jedoch mit geringerer spezifischer Aktivität als der Schweinerelaxinstandard.
Agar-Diffusionsstudien mit einem Antiserum zu gereinigtem Schweinerelaxin zeigen eine kontinuierliche Präzipitationslinie ohne Ausläufer zwischen den beiden bovinen Relaxinfraktionen und dem NIH-R-P1 Schweinerelaxinstandard.

Elektrofokussierung der 6000-Mg-Fraktion ergab drei weitere Fraktionen, die die Uteruskontraktionen von Mäusen hemmen und Kreuzreaktion mit Schweinerelaxin Antiserum zeigen.

Die isoelektrischen Punkte dieser drei Fraktionen waren pH 8,8, pH 10,1 und pH 11,5.

FIELDS und Mitarbeiter (1980) stellten zwei Merkmale des bovinen Relaxins als bemerkenswert dar: Erstens, die niedrige spezifische Aktivität von rohen Präparaten und von Fraktionen,

die durch Isofokussierung isoliert wurden. Die niedrige biologische Potenz des bovinen Relaxins im Vergleich zum Schweinerelaxin scheint für diese Spezies charakteristisch zu sein. Es ist nicht ungewöhnlich, daß Hormone verschiedener Spezies unterschiedliche biologische Potenzen haben. Allem Anschein nach produziert das Schwein im Vergleich mit anderen Tierarten Relaxin mit der größten biologischen Potenz. So hat auch das Relaxin von Ratten verglichen mit dem des Schweines eine niedrige biologische Potenz (SHERWOOD, 1979; FIELDS u. LARKIN, 1979).

Das zweite Merkmal des bovinen Relaxins ist die Fraktion mit dem niedrigen Molekulargewicht die ebenfalls Relaxinaktivität zeigt. Sie scheint charakteristisch für das bovine Corpus luteum zu sein, da bei gleicher Technik keine ähnliche Fraktion in den Ovarien von Schweinen gefunden werden konnte.

Beim Schwein wurde von Fraktionen mit Relaxinaktivität mit höherem Molekulargewicht als 6000 berichtet (KWOK et al., 1978), jedoch nicht von solchen mit niedrigerem Molekulargewicht als 6000.

Bei Schweinen

Die meisten biochemischen Studien über Relaxin wurden mit Schweinerelaxin durchgeführt.

Es wurden Radioimmunoassays (RIA) (SHERWOOD u. O'BYRNE, 1974; SHERWOOD et al., 1975; BRYANT-GREENWOOD u. GREENWOOD, 1979) und ein Enzymimmunoassay (BODSCH et al., 1980) zum Nachweis und zur Messung von Relaxin entwickelt.

Der Nachweis für die Existenz eines "Prorelaxins" in Schweinerelaxinkonzentraten wurde von FRIEDEN et al. (1977) geführt. Aus einem Schweinerelaxinkonzentrat wurde eine Fraktion isoliert, die ein beträchtlich höheres Molekulargewicht hat als Relaxin. Sie wurde als Prorelaxin bezeichnet. Wenn dieses Material Trypsin ausgesetzt wurde, schien es sich in Relaxin umzuwandeln, da die biologische Aktivität zunahm und sich die chromatographischen und elektrophoretischen Eigenschaften änderten.

Schon in früheren Arbeiten war die Existenz eines Prohormons für Relaxin von BRYANT und STELMASIAK (1974) und KWOK et al. (1975) vermutet worden.

GAST und Mitarbeiter untersuchten 1982 ein großes, Relaxin enthaltendes Protein mit einem Molekulargewicht von 23000 Dalton, das die gleiche Aminosäuresequenz und Immunoaktivität zeigte wie Relaxin von Schweinen. Sie vermuteten, daß dieses Peptid mit einer Einzelkette ein Vorläufer von Relaxin ist, das dann in das Relaxin mit der Doppelpeptidkette und dem Molekulargewicht von 6300 Dalton umgewandelt wird (GAST et al., 1982).

Relaxin ist ein Polypeptidhormon, das zwei Peptidketten enthält, die durch Disulfidbrücken verbunden sind (SCHWABE et al., 1977).

Relaxin wurde aus den Ovarien trächtiger Sauen von SHERWOOD und O'BYRNE (1974) gereinigt und drei Fraktionen mit Relaxinaktivität isoliert. Bei diesen Fraktionen war die biologische Aktivität im Bioassay von Mäusen und die Aminosäurezusammensetzung ähnlich. Keine der drei Fraktionen enthielt Histidin, Prolin oder Tyrosin; alle drei bestanden jeweils aus zwei Peptidketten, die durch Disulfidbrücken verbunden waren.

Die Aminosäuresequenz von Relaxin wurde von verschiedenen Forschergruppen mit übereinstimmenden Ergebnissen bestimmt (SCHWABE et al., 1976 u. 1977; JAMES et al., 1977; SHERWOOD u. O'BYRNE, 1974).

FRIEDEN et al. (1979) isolierten drei elektrophoretisch homogene Peptide aus einem Schweinerelaxinextrakt mit unterschiedlich hoher biologischer Aktivität.

1980 beschrieben FRIEDEN et al. die Isolierung von drei Proteinen aus obengenanntem Material. Die drei Proteine hatten ähnliches MG ($\sim$5600). Die Aminosäurezusammensetzung eines der Proteine entsprach fast ganz dem Material, das von SCHWABE und DONALD (1977) charakterisiert wurde, die beiden anderen unterschieden sich jedoch bedeutend davon, da jedes einen Prolinrest enthielt.

OLIVER et a. (1978) trennten aus Ovarextrakten tragender Sauen drei Fraktionen mit vergleichbarer biologischer Aktivität. Die Gesamtkonzentration von Relaxin und der relative Anteil der Fraktionen änderte sich mit fortschreitender Trächtigkeit.

Auch KWOK et al. (1978) isolierten drei Formen von Relaxin aus den Ovarien tragender Sauen. Eine davon war das biologisch aktive Relaxin mit 6300 Dalton. Die beiden anderen hatten höhere Molekulargewichte; diese beiden Formen konnten durch weitere Reinigung in drei biologisch aktive Formen aufgelöst werden mit Molekulargewichten von jeweils 19000, 13000 und 10000 Daltons. Diese drei Formen ließen sich durch Trypsin in das 6300 Dalton-Relaxin umwandeln. KWOK vermutete, daß es sich um Zwischenformen von Relaxin handelt.

MATSUMOTO (1980) erhielt durch Gelfiltration der Follikelflüssigkeit von tragenden und nichttragenden Sauen drei Fraktionen von Relaxin mit Molekulargewichten von 27500, 19000 und 6000 Dalton.

Das Molekulargewicht von Schweinerelaxin wird übereinstimmend mit 6300 Dalton angegeben, der isoelektrische Punkt liegt zwischen pH 10,55 und pH 10,77 (SCHWABE et al., 1976 u. 1977; JAMES et al., 1977; SHERWOOD u. O'BYRNE, 1974; M. WEISS u. STRUCK, 1977).

Bei Ratten

Die Reinigung und Charakterisierung von Rattenrelaxin wurde von SHERWOOD (1979) durchgeführt. Er erhielt zwei Formen von Relaxin aus Rattenovarien, die am 20. Tag der Trächtigkeit entnommen wurden. Beide zeigten im Bioassay der Beckensymphyse von Mäusen die gleiche biologische Potenz. Die Molekulargewichte lagen ungefähr bei 6000 Dalton, die isoelektrischen Punkte waren pH 7,6 und pH 9,4, die Aminosäuresequenz war ähnlich, aber nicht gleich. SHERWOOD nahm an, daß das

Rattenrelaxin wie das Schweinerelaxin aus zwei durch Disulfidbrücken verbundenen Ketten besteht.

Ähnlichkeit zu Insulin

Zwischen Relaxin und Insulin besteht hinsichtlich der Molekülstruktur eine beträchtliche Ähnlichkeit (BLUNDELL et al., 1972; BLUNDELL, 1979; JAMES et al., 1977; BEDARKAR et al,1977; ISAACS et al., 1978; SHERWOOD u. O'BYRNE, 1974; SCHWABE et al., 1976 u. 1977).

Relaxin und Insulin sind hinsichtlich ihrer A- und B-Grundketten und der Lage ihrer Disulfidkreuzbindungen homolog (SCHWABE u. McDONALD, 1977; SCHABE et al., 1978; SCHWABE u. HARMON, 1978). Jedoch ist die Ähnlichkeit in Hinsicht auf die Primärsequenz auf weniger als die Hälfte der Grundaminosäuren beschränkt (SCHWABE u. McDONALD, 1977; JAMES, 1979).

Relaxin besitzt weder systemische Insulinaktivität, noch zeigt es immunologisch Kreuzreaktionen mit Insulin (SCHWABE u. HARMON, 1978).

Trotz der Ähnlichkeit zwischen Relaxin und Insulin wird Relaxin nur in Reproduktionsorganen gebunden, jedoch nicht von Leber oder Herz, von denen Insulin charakteristisch gebunden wird (McMURTRY et al., 1978).

Relaxinpräparate verursachen eine Erhöhung des Glykogen-, Wasser- und Stickstoffgehaltes und eine Vermehrung des Gewebes des Uterus frühreifer, mit Östrogen vorbehandelter, ovariektomierter Ratten (STEINETZ et al., 1957; KROC et al., 1959; ZARROW u. BRENNAN, 1957 u. 1959; BRENNAN u. ZARROW, 1959; BRODY u. WIQVIST, 1961; WADA u. TURNER, 1961).

Im Gegensatz dazu beeinflussen schwankende Insulinspiegel den uterinen Glykogengehalt nicht (SWIGERT et al., 1962; LEONARD u. SCHANE, 1965).

Ausscheidung

Die Ausscheidung von Relaxin erfolgt wahrscheinlich über die Nieren.

Mäusen und Meerschweinchen wurde radioaktiv gekennzeichnetes Relaxin i.v. injiziert; daraufhin erfolgte eine schnelle Konzentration der Radioaktivität in den Nieren.

Im Urin schwangerer Frauen konnte eine geringe, dem Relaxin ähnliche Immunoaktivität nachgewiesen werden (O'BYRNE, 1982).

3. Bildungsorgane

Allgemeines

Die Ovarien sind die wichtigste Quelle von Relaxin bei den Tieren, die auf die Ovarien zur Produktion von Trächtigkeitshormonen angewiesen sind (z.B. Ratte, Maus, Schwein).

Die Plazenta und der Uterus könnten bei jenen Spezies Relaxin produzieren, bei denen die Erhaltung der Graviditat nicht von den Ovarien abhängig ist (z.B. Mensch, Kaninchen) (DUBOIS u. DACHEUX, 1978).

Nachweis beim Rind

FIELDS und Mitarbeiter (1980) wiesen Relaxin in den Corpora lutea von Kühen in der späten Trächtigkeit nach. Sie entdeckten große Luteinzellen in den Corpora lutea dieser Kühe, die mit der Immunoperoxidase-Methode positive Färbung für Relaxin ergaben. Obwohl Relaxin in nicht nachweisbaren Spiegeln in den nicht ovariellen Geweben, die in dieser Studie verwendet wurden - Plazenta und Allantoisflüssigkeit - vorhanden sein könnte, nahmen FIELDS und Mitarbeiter aufgrund ihrer Ergebnisse an, daß das Corpus luteum die Hauptquelle für Relaxin bei der trächtigen Kuh ist.

Dies ist in Übereinstimmung mit HALL (1960), der vermutete, daß das Corpus luteum der Hauptbildungsort von Relaxin bei solchen Tieren ist, bei denen die Ovarien zur Erhaltung der Trächtigkeit erforderlich sind, deren Trächtigkeit also durch eine Ovariektomie unterbrochen wird.

Bei der Kuh ist die Essentialität des Corpus luteum während des letzten Drittels der Gravidität erwiesen, obwohl individuelle Variationen bestehen. Einige Kühe setzten ihre Trächtigkeit nach der Ovariektomie fort und brachten lebende Nachkommen zur Welt. Jedoch wurden bei den ovariektomierten Tieren Nachgeburtsverhaltungen festgestellt (McDONALD et al., 1954; TANABE, 1970; ESTERGREEN et al., 1967; ERB et al., 1968).

Bei Schafen

KRUIP und Mitarbeiter wiesen 1976 Relaxin in den Ovarien trächtiger Schafe durch Immunofluoreszenz nach. Es war in den Corpora lutea im letzten Teil der Trächtigkeit und in den Theca interna Zellen von Tertiärfollikeln während der ganzen Trächtigkeit zu finden. Im Allgemeinen wurden ein bis zwei Follikel pro Ovar gefunden. Jedoch beeinträchtigte die Ovariektomie der Schafe im letzten Teil der Trächtigkeit den Verlauf der Trächtigkeit und der Geburt nicht.

Bereits 1951 wurde Relaxin aus dem mütterlichen Teil der Plazenta von Schafen extrahiert (CASSANO et al., 1952). Es wird vermutet, daß die Relaxinhöchstwerte, die bei der Geburt beobachtet wurden, plazentarer oder uteriner Herkunft sind, da intakte und ovariektomierte Schafe gleiche Werte zeigen (BRYANT u. CHAMLEY, 1976a).

1975 äußerten CHAMLEY und Mitarbeiter die Meinung, daß Ovarialfollikel von Schafen im Zyklus Relaxin produzieren können.

Beim Schwein

Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, daß die Ovarien der trächtigen Sau einen hohen Relaxingehalt aufweisen (FEVOLD et al., 1930; GRISS et al., 1967; BELT et al., 1971).

HISAW und ZARROW gelang es 1950 größere Mengen des Polypeptids aus den Corpora lutea trächtiger Sauen zu extrahieren, weshalb auch die meisten Studien mit Schweinerelaxin durchgeführt wurden.

Studien, die Bioassays und Elektronenmikroskopie verwendeten, zeigten, daß Relaxin in den Corpora lutea tragender Sauen produziert und größtenteils während der ganzen Trächtigkeit gestapelt wird, um dann, kurz vor der Geburt ins Blut abgegeben zu werden (BELT et al., 1971; ANDERSON et al., 1973).

In den beiden letztgenannten Studien wurde die Relaxinaktivität durch Messung des Lig. pubicum von Mäusen bestimmt.

Das Erscheinen und Ansammeln von Granula im Cytoplasma der Luteinzellen in der frühen und mittleren Trächtigkeit und ihr Verschwinden am letzten Tag der Trächtigkeit verlief parallel mit dem Anstieg und Abfall der Relaxinaktivität der Gelbkörperextrakte (ANDERSON et al., 1970). Dies veranlaßte BELT und ANDERSON (1971) zu der Annahme, daß die Granula Relaxin enthalten.

ANDERSON und Mitarbeiter (1973) fanden in dem restlichen ovariellen Gewebe, Follikel und interstitielles Gewebe, nur sehr geringe Hormonaktivität.

Sie stellten zur Diskussion, daß die Relaxinaktivität ein Indikator für den Alterungsprozess des Corpus luteum des Schweines sein könnte, da die Relaxinspiegel mit dem Alter des Corpus luteum ansteigen, dann aber wieder abnehmen, obwohl das Corpus luteum morphologisch groß blieb.

CORTEEL und Mitarbeiter (1977) wiesen nach, daß Relaxin in den dichten Granula großer Luteinzellen im Corpus luteum trächtiger Sauen enthalten ist.

Es konnte weiterhin gezeigt werden daß die Granulosa-Luteinzellen der Sitz der Relaxinproduktion im Corpus luteum tragender Sauen sind (LARKIN et al., 1977; KENDALL et al., 1978).

ANDERSON et al. verglichen 1982 die Relaxinkonzentrationen des Gelbkörpergewebes und des ovariellen Blutes bei hochtragenden Sauen: Relaxin erreichte in den Corpora lutea sechs Tage vor der Geburt Höchstwerte und nahm dann zur Geburt hin stark ab. Die Relaxinsekretion, die durch die Plasmakonzentrationen der Ovarvenen angezeigt wurde, war sechs Tage vor der Geburt niedrig und nahm dann um mehr als das fünffache innerhalb von 44 bis 26 Stunden vor der Geburt zu. Zwischen einer und 16 Stunden vor der Geburt waren die Relaxinspiegel sowohl im lutealen Gewebe wie auch im ovariellen Venenplasma erheblich reduziert (ANDERSON et al., 1982).

Das Corpus luteum von trächtigen Sauen ist also die Hauptquelle von Relaxin (SCHWABE et al., 1978). STEINETZ et al. (1959) konnten aber auch geringe Bioaktivität von Relaxin in Ovarextrakten von Sauen im Zyklus nachweisen.

Die Follikelflüssigkeit von tragenden und nicht tragenden Sauen, sowie von Tieren mit polyzystischen Ovarien enthielt wechselnde Konzentrationen von Relaxin. Es wurde vermutet, daß das Corpus luteum nicht die einzige Quelle von Relaxin beim Schwein ist (MATSUMOTO u. CHAMLEY, 1980).

Auch BRYANT-GREENWOOD und Mitarbeiter (1980) wiesen Relaxin in der Follikelflüssigkeit tragender Sauen und von Sauen im Zyklus nach. Bei den Tieren im Zyklus wurden die höchsten Relaxinspiegel in der Follikelflüssigkeit von Ovarien mit aktiven Corpora lutea festgestellt. Aber in keinem Stadium des Zyklus wurde der Relaxingehalt der Follikelflüssigkeit von Ovarien trächtiger Sauen erreicht.

Isolierte Ovarialfollikel und Follikelgewebe setzten in der Kultur während längerer Perioden Relaxin frei. Der Relaxinausstoß des Gewebes trächtiger Sauen war bedeutend höher als der nicht trächtiger Tiere. Die von Follikelflüssigkeit freigewaschene Wand der Follikel setzte mehr Relaxin und Steroidhormone frei als intakte Follikel.

Follikelgewebe synthetisieren und sezernieren also Relaxin in vitro. Der zelluläre Ursprung und der Mechanismus der Freisetzung bleiben jedoch zu ergründen (BRYANT-GREENWOOD et al., 1980).

Bei Ratten

Relaxin wurde aus den Ovarien von Ratten von SHERWOOD (1979) isoliert, von FIELDS und LARKIN (1979) gereinigt und charakterisiert, und von ANDERSON et al. (1975) im Corpus luteum lokalisiert.

Bei Kaninchen

Auch bei Kanninchen wurde Relaxin in den Luteinzellen nachgewiesen (ZARROW u. O'CONNOR, 1966).

Der Nachweis von Relaxin in der Plazenta von Kaninchen wurde von FIELDS (1982) geführt; die Frage, ob Relaxin von den Zellen der Plazenta auch produziert wird, bleibt noch offen. Eine Ovariektomie während der Trächtigkeit verändert aber die normale Kurve des Relaxinspiegels im Blut nicht (ZARROW u. ROSENBERG, 1953).

Bei Meerschweinchen

Relaxin wurde in den Endometriumdrüsen trächtiger Meerschweinchen lokalisiert (PARDO, 1980).

Bei Katzen

Obwohl die Corpora lutea für die frühe Trächtigkeit bei der Katze erforderlich sind, konnte in dieser Zeit kein Relaxin nachgewiesen werden, so daß sie vielleicht gar kein Relaxin bilden. Da die Plazenta in der mittleren Trächtigkeit bei der Katze eine endokrine Funktion übernimmt, ist es

möglich, daß das Relaxin bei der Katze plazentarer Herkunft ist (STEWART, 1982).

Bei Haien

STEINETZ berichtete 1959 über eine Substanz mit Relaxin-ähnlicher Aktivität bei vivipaaren Haien; die Extrakte aus den Ovarien tragender Haie verursachten die Relaxierung der Beckensymphyse im Meerschweinchen-Bioassay für Relaxin (STEINETZ, 1959).

Das aktive Molekül wurde aufgrund seiner Aminosäurenzusammensetzung auch wirklich als Relaxin identifiziert (SCHWABE et al., 1978).

Bei Menschen

Die Anwesenheit von Relaxin in der menschlichen Schwangerschaft wurde von ABRAMSON et al. (1937) und ZARROW et al. (1955) beschrieben.

CRISP und Mitarbeiter (1970 u. 1973) zeigten, daß das Corpus luteum der menschlichen Schwangerschaft den ultrastrukturellen Apparat besitzt, Peptid- und Steroidhormone zu sezernieren.

Von SHERWOOD et al. (1975) wurde ein RIA für Schweinerelaxin entwickelt, dessen Antiserum Kreuzreaktion mit Relaxin-ähnlichen Substanzen im Serum vieler Spezies zeigte, einschließlich dem Serum von Frauen in der späten Schwangerschaft (O'BYRNE u. STEINETZ, 1976).

O'BYRNE et al. (1978) und SZLACHTER (1980) wiesen die Relaxinbioaktivität der Extrakte menschlicher Schwangerschaftsgelbkörper nach.

WEISS et al. schrieben 1976, daß Relaxin ein Produkt des menschlichen Schwangerschaftsgelbkörpers ist:

Es wurden Blutproben aus peripheren und ovariellen Venen von Frauen mit Kaiserschnitt 20 - 30 Minuten nach der Entfernung der Plazenta genommen. In der Vene des Ovars, das das Corpus luteum der Schwangerschaft enthielt, war die Konzentration viermal höher als in der Vene des anderen Ovars oder in der Peripherie.

WEISS und Mitarbeiter untersuchten 1978 die Konzentration von Relaxin in verschiedenen Geweben schwangerer Frauen.

Die Ergebnisse zeigen, daß wenig oder gar kein Relaxin in die fetale Zirkulation übertritt. Es gibt offensichtlich keine fetale Relaxinproduktion.

Außerdem wurde, mit einer unerklärlichen Ausnahme, kein Relaxin in der Amnionflüssigkeit gefunden.

Die Relaxinspiegel in der Plazenta, Myometrium, Fett und in der Haut waren ähnlich. Das Relaxin ist wahrscheinlich über den Blutweg in diese Gewebe gelangt. Im Vergleich dazu wurden hohe Relaxinkonzentrationen im Corpus luteum nachgewiesen.

Dieses Ergebnis, die niedrigen Konzentrationen in der Plazenta und die frühere Beobachtung, daß eine Luteektomie ein abruptes

Verschwinden des zirkulierenden Relaxins verursacht (WEISS et al., 1977 begründet die Annahme von WEISS und Mitarbeitern, daß das Corpus luteum die einzige Quelle von Relaxin bei Frauen in der Schwangerschaft ist.

Dies steht im Gegensatz zu DALLENBACH und DALLENBACH-HELLWEG (1964), die annahmen, daß die Plazenta eine Quelle von Relaxin ist. Sie hatten es histochemisch durch Fluoreszenz in der Plazenta, Dezidua und im Endometrium von Frauen nachgewiesen.

Relaxin wurde aus menschlichen Nachgeburten bei normalem Geburtstermin (FIELDS u. LARKIN, 1981) und aus der menschlichen Plazenta beim Kaiserschnitt isoliert (YAMAMOTO et al., 1981).

BIGAZZI et al. (1982) wiesen Relaxin mit mehreren Untersuchungsmethoden in der menschlichen Dezidua nach, während im Ammnion und Chorion, also in den fetalen Eihäuten kein Relaxingehalt festgestellt werden konnte. Die menschliche Dezidua enthält und sezerniert also Relaxin.

Auch in der menschlichen Cervix uteri wurde Relaxin nachgewiesen (MAILLOT et al., 1977).

Die Anwesenheit von Relaxin bei nicht schwangeren Frauen wurde von verschiedenen Forschern festgestellt.

LOUMAYE und Mitarbeiter (1978) fanden erhebliche Relaxinkonzentrationen in der Flüssigkeit von Corpus luteum Zysten von schwangeren und nicht schwangeren Frauen.

In einem normalen Corpus luteum periodicum konnte jedoch kein Relaxin entdeckt werden, im Gegensatz zu den Ergebnissen von O'BYRNE et al. (1978), die geringe Relaxinspiegel darin fanden.

LOUMAYE (1978) wies darauf hin, daß die Empfindlichkeit der Assaymethode oder das Alter des Corpus luteum ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse sein könnte. Der hohe Relaxingehalt in zwei Corpus-luteum-Zysten von nicht schwangeren Frauen sei jedoch der Beweis für die Anwesenheit von Relaxin bei nicht schwangeren Frauen.

KERIN et al. (1978) beschrieben, daß die Follikel von Frauen im Zyklus Relaxin produzieren.

ESSIG et al. (1982) wiesen Relaxin im Sperma des Mannes nach und vermuteten, daß es in der Prostata gebildet wird (ESSIG, et al., 1982).

4. Plasmarelaxinspiegel

Beim Rind

Das Plasma trächtiger Kühe ergab zwar eine positive Antwort im Meerschweinchen-Bioassay (WADA u. YUHARA, 1961). Es konnte darin jedoch kein Relaxin mit dem zur Verfügung stehenden RIA für Schweinerelaxin nachgewiesen werden (SHERWOOD et al., 1975; LESMEISTER, 1975).

WADA und YUHARA erstellten 1955 eine Studie über Relaxinspiegel bei Wiederkäuern.

Danach war der Relaxingehalt im Blutserum von tragenden Kühen am Ende des ersten Monats gering, er stieg bis zum sechsten Monat schnell an und blieb dann ziemlich stabil bis zum Ende der Trächtigkeit.

Direkt nach der Geburt war der Relaxingehalt in etwa der gleiche wie in der späten Trächtigkeit, fiel dann aber innerhalb von 24 Stunden stark ab und war nach 5 - 6 Tagen nicht mehr nachweisbar. Es schien ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung der Plazenta und dem Relaxingehalt des Blutes zu bestehen.

Das Geschlecht des Fetus stand in keiner Beziehung zum Relaxingehalt.

Diese Studien wurden vor allem bei Holsteinischen Kühen durchgeführt. Die gleiche Studie bei Japaneese Black breed of cattle brachte sehr ähnliche Ergebnisse (WADA u. YUHARA, 1955).

ANDERSON et al. (1982) untersuchten die Relaxinkonzentrationen im Blutserum von Kalbinnen zur Zeit der Geburt mit einem von O'BYRNE und STEINETZ (1976) entwickelten RIA und mit den von SHERWOOD und O'BYRNE (1974) und SHERWOOD et al. (1975) entwickelten Methoden.

Vom 7. bis 5. Tag vor der Geburt waren die Relaxinkonzentrationen niedrig,sie stiegen bis zu einem Tag vor der Geburt nur ganz leicht an und erreichten dann am Tag der Geburt Spitzenwerte, die ungefähr viermal so hoch waren als am Tag vorher.

Diese maximalen Konzentrationen fielen nach der Geburt abrupt ab; am 2. bis 5. Tag post partum wurden wieder genauso niedrige Werte gemessen wie 5 Tage ante partum.

Beim Schaf

Durch Verwendung von Radioimmunoassays (BRYANT, 1972, 1973; BRYANT u. STELMASIAK, 1974) wurde Relaxin im Plasma von Schafen während des Zyklus (CHAMLEY et al., 1975), während der Trächtigkeit und Geburt (BRYANT u. CHAMLEY, 1976a) und während des Säugens (BRYANT u. CHAMLEY, 1976b) gemessen.

Die Radioimmunoaktivität war hoch während der späten Proöstrusphase und 24 Stunden nach dem Einsetzen des LH-Gipfels, in etwa übereinstimmend mit dem Ovulationszeitpunkt.

Während der Trächtigkeit nahmen die Relaxinspiegel zu und fielen einen Tag nach der Geburt wieder ab. Die höchsten Werte wurden in der Geburt beim Austritt des Kopfes des Lammes gemessen. Die Ovariektomie hatte kaum Einfluß auf die Relaxinkonzentrationen.

Während des Säugens stieg die Relaxinimmunoaktivität im Plasma genauso schnell und beständig an wie Prolaktin; es bestand eine hohe Korrelation der Blutspiegel beider Hormone.

Beim Schwein

Verschiedene Messungen des Serumspiegels von Relaxin mittels RIA brachten folgende Ergebnisse:

Die Serumspiegel stiegen beim Schwein, wie auch bei der Maus, Ratte und beim Meerschweinchen innerhalb von Stunden vor der Geburt erheblich an und fielen danach stark ab (SHERWOOD et al., 1975; 1975; 1976; O'BYRNE u. STEINETZ, 1976).

In der Studie von SHERWOOD et al. (1975) wurden die Plasmarelaxinspiegel von Schweinen während der ganzen Trächtigkeit und direkt nach der Geburt gemessen und genauere Daten erstellt.

Die Trächtigkeit dauerte 114 - 117 Tage. Die Relaxinspiegel blieben die ersten 100 Tage niedrig. In den folgenden 11 Tagen stiegen sie langsam an. In den letzten drei Tagen vor der Geburt nahmen die Relaxinspiegel schnell zu, erreichten 14 Stunden vor der Geburt ihr Maximum und fielen noch vor der Geburt wieder stark ab. Sie sanken nach der Geburt unter den Wert der Frühträchtigkeit.
Die Plasmarelaxinkonzentrationen waren also nur 2 - 3 Tage vor der Geburt hoch.

ANDERSON et al. (1973) bestimmten die Aktivität des Relaxins von Schweinen mit einem Bioassay. Dabei wurde die Verlängerung des Lig. interpubicum von Mäusen nach der Behandlung der Tiere mit Schweinerelaxin gemessen. Während des Zyklus blieb die Relaxinaktivität niedrig.

Bei gepaarten Sauen stieg die Relaxinaktivität vierfach bis zum 20. - 29. Tag der Trächtigkeit und nahm dann ständig weiter zu bis zu Spitzenwerten am 110. bis 115. Tag. Innerhalb von 16 Stunden mit dem Beginn der Geburt fielen die Werte und blieben auch in den ersten zwei Wochen der Laktation niedrig.

Durch RIA wurde die Plasmarelaxinaktivität bei drei Schweinen in der Geburt und während des Säugens gemessen (AFELE et al., 1979).

Die Relaxinspiegel während der Geburt waren doppelt so hoch wie 4 - 5 Tage vor der Geburt. Es gab aber keine beständigen Spitzenwerte in Bezug auf jede einzelne Geburt.

Die Relaxinspiegel von zwei laktierenden Sauen stiegen während des Säugens an, bei einem Tier auf das Dreifache innerhalb von 30 - 60 Sekunden, beim anderen Tier auf das Achtfache innerhalb von 60 Sekunden. Die Werte fielen dann innerhalb von 30 Sekunden stark ab, übereinstimmend mit der kurzen Halbwertszeit von Relaxin im Plasma (BRYANT-GREENWOOD, 1977). Ergebnisse von einer dritten Sau zeigten mehrere Spitzen der Relaxinimmunoaktivität, die mit jedem Stimulus durch das Säugen oder durch das Stoßen der Ferkel mit der Schnauze verbunden waren.

In der Diskussion dieser Studie wird darauf hingewiesen, daß die Untersuchungen beim Schwein schwieriger sind als beim Schaf, da mehrere Geburten stattfinden und die ersten neugeborenen Ferkel säugen, bevor die letzten geboren sind.

Während des Zyklus bleiben die Relaxinspiegel tief, obwohl die Corpora lutea voll entwickelt sind und zwischen dem 8. und 14. Tag maximale Progesteronkonzentrationen sezernieren. Ab dem 18. Tag werden die Relaxinspiegel während der Rückbildung der Corpora lutea noch geringer (ANDERSON et al., 1969; ANDERSON, 1973; MASUDA et al., 1967; CARPENTER u. ANDERSON, 1979).

Bei Ratten

ANDERSON und Mitarbeiter (1973) führten Messungen des Relaxingehaltes ovariellen Gewebes während verschiedener Reproduktionsstadien bei der Ratte durch. Danach stieg Relaxin nur in der zweiten Hälfte der Trächtigkeit an.

SHERWOOD et al. (1979 u. 1980) entwickelten einen spezifischen und genauen RIA zur Messung von Rattenrelaxin. Die Dauer der Trächtigkeit betrug bei den verwendeten Ratten 22 Tage. Die Relaxinspiegel nahmen allmählich vom 8. bis 20.Tag der Trächtigkeit zu, zeigten einen starken Anstieg kurz vor der Geburt und fielen in den Ovarien ab dem 20. Tag, im Serum am 22. Tag wieder ab. Am ersten Tag der Laktation konnte nur noch eine geringe Aktivität des Hormons festgestellt werden (SHERWOOD et al., 1979 u. 1980).

Bei Hamstern

O'BYRNE und Mitarbeiter (1976) bestimmten den Relaxinspiegel im Serum von Hamstern mittels RIA. Bei nicht tragenden Hamstern und bis zum 7. Tag der Trächtigkeit konnte kein Relaxin nachgewiesen werden.

Die Dauer der Trächtigkeit beträgt 16 Tage. Vom 8. bis 15. Tag stiegen die Relaxinspiegel schnell an und fielen dann kurz vor der Geburt am 16. Tag stark ab.

Die absoluten Relaxinspiegel waren 10 - 15fach höher als bei Ratten, Mäusen und Meerschweinchen, weshalb angenommen wurde, daß trächtige Hamster einen außergewöhnlich hohen Relaxinspiegel im Vergleich zu anderen Nagetieren haben.

Beim Meerschweinchen

Der Plasmarelaxinspiegel von weiblichen Meerschweinchen wurde während des Zyklus, der Gravidität und der Laktation mit einem Schweinerelaxin RIA gemessen (BOYD et al., 1981).

Die Relaxinspiegel im Zyklus waren ähnlich wie in der Laktation, aber niedriger als in der Trächtigkeit.

Während des Zyklus waren die Spiegel im Östrus und frühen Diöstrus niedrig und späten Diöstrus und Proöstrus hoch, wobei Durchschnittswerte der Trächtigkeit erreicht wurden. Es gab aber keinen Beweis für die Erhöhung der Spiegel zum vermuteten Ovulationszeitpunkt.

Die Trächtigkeit dauert ungefähr 68 Tage. Der Zeitpunkt der Relaxinsekretion in der Trächtigkeit variierte:

Die Sekretion fand entweder in der Zeit der mittleren bis späten Trächtigkeit ohne einen Anstieg vor der Geburt statt, oder 16 bis 20 Tage vor der Geburt oder nur kurz vor der Geburt. Die Änderungen der Spiegel standen nicht in Beziehung zur Geburt.

Während des Säugens waren die Spiegel tiefer als bei den nicht säugenden Kontrolltieren. Es wurde also kein Anstieg der Relaxinspiegel während des Säugens festgestellt, wie dies beim Menschen (BRYANT, 1973), Schaf (BRYANT u. CHAMLEY, 1976b) und Schwein (AFELE et al., 1979) beschrieben wurde.

Aufgrund dieser Beobachtungen diskutierten BOYD und Mitarbeiter, daß dies im Zusammenhang mit dem Fehlen eines Laktationsanöstrus beim Meerschweinchen stehen könnte. Da die Spiegel während der Laktation und während des Zyklus ähnlich sind, könnten die Tiere bereits wieder im Zyklus sein.

Relaxin unterdrückt möglicherweise den normalen Zyklus während der Laktation bei den Tieren, deren Relaxinspiegel während des Säugens erhöht ist und die auch einige Zeit nach der Geburt keinen Zyklus zeigen (BOYD et al., 1981).

Bei Katzen

Die immunologische Aktivität von Relaxin im Plasma von Hauskatzen wurde während und direkt nach der Trächtigkeit gemessen.

Die Relaxinaktivität konnte erst zwischen dem 20. und 30. Tag der Trächtigkeit nachgewiesen werden, stieg dann schnell bis zu Höchstwerten zwischen dem 35. und 50. Tag an und

zeigte dann einen Abwärtstrend ab dem 50. Tag zur Geburt hin. Nach der Geburt nahm die Relaxinaktivität sofort ab (STEWART, 1982).

Beim Menschen

Immunoreaktives Relaxin ist im Serum von schwangeren Frauen vorhanden (WEISS u. O'BYRNE, 1976), konnte aber im normalen Zyklus von O'BYRNE et al. (1978) nicht nachgewiesen werden.

In Übereinstimmung damit sind die Ergebnisse von THOMAS und Mitarbeitern (1980), die ebenso in keinem Stadium des spontanen Ovulationszyklus immunoreaktives Plasmarelaxin entdecken konnten. Es wird aber darauf hingewiesen, daß dies an der Empfindlichkeit der Assaymethode liegen könnte.

Bei pharmakologisch induzierter Ovulation wurden jedoch inkonstante Relaxinkonzentrationen beobachtet. Bei einer induzierten Luteinisation blieben die Spiegel hoch, solange das Corpus luteum erhalten war.

THOMAS und Mitarbeiter (1980) zogen deshalb die Möglichkeit in Betracht, daß kurz vor dem vermuteten Zeitpunkt der Ovulation stimulierte Ovarien Relaxin sezernieren, das eine Rolle vor dem Follikelsprung spielen könnte.

BRYANT et al. (1975) konnten Relaxin im Serum nicht schwangerer Frauen feststellen und die Relaxinspiegel während des Zyklus mit einem RIA (BRYANT, 1972; BRYANT u. STELMASIAK, 1974) messen. Zusätzlich wurden die LH-, FSH-, Prolaktin-, Östrogen- und Progesteronwerte der Proben bestimmt.

Die Relaxinimmunoaktivität im Serum war während der Menstruation hoch, nahm dann erst ab und zeigte in der Mitte der Follikelphase wieder einen kurzen Peak mit der gleichen Höhe wie in der Menstruation. Während des praeovulatorischen LH-Gipfels blieben die Relaxinspiegel ziemlich konstant, erreichten jedoch beim Abfallen der LH-Spiegel die höchsten Werte des ganzen Zyklus und fielen sofort wieder ab. In der Gelbkörperphase stiegen die Relaxinkonzentrationen allmählich bis zu einer Spitze zur Zeit des Progesteronabfalls, nahmen dann ab und blieben bis zum Einsetzen der Menses tief.

Es konnte auch durch RIA gezeigt werden, daß die Follikel von Frauen im Zyklus Relaxin produzieren (KERIN et al., 1978).

THOMAS und Mitarbeiter (1982) wiesen zum ersten Mal immunoreaktives Relaxin in der Peritonealflüssigkeit von Frauen während des Menstruationszyklus zwischen dem 20.und 25. Tag des Zyklus nach. Folglich ist in der Zeit, in der eine Eiimplantation möglich ist, auch Relaxin vorhanden.

Die in diesem Zeitraum gemessenen Relaxinspiegel lagen im gleichen Bereich wie die Relaxinspiegel der Peritonealflüssigkeit von Frauen gegen Ende der Schwangerschaft.

Höchstwahrscheinlich erfordert die Anwesenheit von Relaxin ein aktives Corpus luteum, da bei Frauen mit hormoneller, die Ovulation hemmender Kontrazeption kein Relaxin entdeckt werden konnte.

Aus den vorliegenden Daten, daß also der Uterus in der mittleren Lutealphase des Zyklus in einer Relaxin-reichen Peri-

toncalflüssigkeit badet und aus früheren Untersuchungen, daß das Relaxin aus dem Corpus luteum der Schwangerschaft die Myometriumaktivität beeinflußt, wurde folgende Schlußfolgerung hinsichtlich der Relaxinwirkung gezogen:

1. Die Vorbereitung des sekretorischen Endometriums auf die Implantation des befruchteten Eies; dies wurde schon 1964 von DALLENBACH erwogen.
2. Die Relaxierung des menschlichen Myometriums während der Implantationsphase und der frühen Schwangerschaft.

Durch die Vermittlung des peritonealen Relaxins wäre so ein neuer, wichtiger Wirkungsmodus des Ovars auf den Uterus erkennbar.

RIA-Untersuchungen ergaben folgende Plasmarelaxinkonzentrationen bei Frauen in der Schwangerschaft:

Ungefähr ab der 5. Woche waren die Relaxinkonzentrationen meßbar, stiegen dann langsam an und erreichten von der 8. - 13. Woche Maximalwerte, gefolgt von tiefen Werten bis zur 25. Woche, die dann wieder langsam anstiegen (LOUMAYE et al., 1978).

Zu ähnlichen Ergebnissen führte eine Studie von QUAGLIARELLO et al. (1979) bei der zusätzlich die Relaxinspiegel während der Wehen berücksichtigt wurden:

Einer Erhöhung der Relaxinspiegel im ersten Drittel der Schwangerschaft folgte eine Abnahme im zweiten Drittel.Die Werte blieben dann im zweiten und dritten Trimester und in den Wehen stabil.

Über eine Erhöhung der Relaxinspiegel während des Stillens wurde von BRYANT (1973) berichtet.

SZLACHTER et al. (1982) untersuchten die Relaxinspiegel bei normalen und pathologischen Schwangerschaften.

Die Relaxinspiegel waren im 1. Drittel der Schwangerschaft am höchsten, übereinstimmend mit früheren Arbeiten (O'BYRNE et al., 1978; QUAGLIARELLO et al., 1979).

Die Relaxinkonzentrationen zeigten bei Zwillings- und Einlingsschwangerschaften kaum Unterschiede.

Auch bei Praeeklampsie waren die Relaxinspiegel ähnlich wie bei normalen Schwangerschaften.

Im Gegensatz dazu waren die Relaxinkonzentrationen bei Schwangerschaften über 43 Wochen und bei Frauen mit verfrühten Wehen erheblich tiefer als bei Frauen mit normalen Schwangerschaften im letzten Drittel.

5. Wirkung

Beim Rind

Die Verabreichung von Relaxin an mit Östrogen (Diäthylstilbestrol) vorbereitete Kühe (GRAHAM, 1952; GRAHAM u. DRACY, 1953; EGGEE u. DRACY, 1966) und ovariektomierte Färsen (ZARROW et al., 1954) verursachte eine Erweiterung des Cervikalkanals.

ZARROW et al. (1954) beobachteten zusätzlich ein ausgeprägtes Ödem der Vulva.

PEREZGROVAS und ANDERSON (1982) untersuchten die Wirkung von Schweinerelaxin auf die Cervix, den Beckenbereich und die Geburt bei Kalbinnen. Gereinigtes Relaxin von Schweinen wurde Kalbinnen 4 Tage vor dem errechneten Geburtstermin entweder in den Cervikalkanal oder i.m. verabreicht.

Das intracervikal verabreichte Relaxin verursachte 8 - 16 Stunden später eine erhebliche Erweiterung der Cervix, die aber keine vorzeitige Geburt auslöste.

Exogenes Relaxin verursachte während der späten Gravidität einen Anstieg der Wachstumsrate des Beckens, wobei die Weite des Beckens schneller zunahm als die Höhe.

Aus den Corpora lutea von Kühen im letzten Drittel der Trächtigkeit isoliertes Relaxin förderte die Umformung des Lig. interpubicum von Mäusen und hemmte auch die spontanen Uteruskontraktionen dieser Tiere (FIELDS et al., 1980).

Beim Schaf

Relaxin hemmt die spontane Myometriumaktivität in vivo bei Schafen, wie auch bei Ratten und Meerschweinchen (PORTER, 1979).

Die Myometriumaktivität von Schafen wurde reversibel durch intravenöse Injektion von Schweinerelaxin aufgehoben, die Erholung begann erst nach 90 Minuten und war 3 bis 4 Stunden nach der Injektion immer noch nicht vollständig (PORTER et al., 1981).

Beim Schwein

Die Bioaktivität von Scheinerelaxin wurde in verschiedenen Bioassays getestet, wie zum Beispiel durch die Umformung der Beckensymphyse von Mäusen (SHERWOOD u. O'BYRNE, 1974) oder durch den uterinen Hemmungsassay bei Ratten (FRIEDEN et al., 1979), die beide positiv reagierten.

Relaxin aus Ovarextrakten tragender Sauen hemmte spontane Uteruskontraktionen in vitro und induzierte die Umformung des Lig. interpubicum von mit Östrogen vorbereiteten Mäusen (OLIVER et al., 1978).

In Studien von ANDERSON (1979) und KERTILES und ANDERSON (1979) wurde Sauen in der späten Trächtigkeit Schweinerelaxin injiziert. Durch die Relaxininjektion war die Erweiterung der Cervix verfrüht, es wurde eine verfrühte Geburt induziert und die Dauer der Geburt war verkürzt.

Die Laktation war erheblich reduziert, so daß sich die Anzahl der bis zum Absetzen überlebenden Ferkel stark verminderte.

Exogenes Relaxin ruft eine deutliche Erweiterung der Cervix bei nicht graviden, ovariektomierten Sauen hervor, die mit Östrogen vorbehandelt wurden, während exogenes Östrogen allein den Cervikalkanal verengt (ZARROW et al., 1956; SMITH u. NALBANDOV, 1958).

Die Wirkung von Schweinerelaxin bei Ratten:

Relativ ungereinigtes Schweinerelaxin übt Wirkungen auf den Uterus, die Cervix und die Milchdrüsen der Ratte aus. Bei den meisten Experimenten wurden die Tiere mit Östrogen vorbehandelt.

Die beobachteten biologischen Aktionen beinhalteten eine Hemmung der spontanen Kontraktionen des Myometriums (KROC et al., 1959), einen Anstieg des Gewichtes des Uterus, des Glykogengehaltes und der Enzymaktivität (HALL, 1960; KROC et al., 1959), eine Zunahme der Ausdehnbarkeit der Uterushörner (CULLEN u. HARKNESS, 1964) und der Cervix (KROC et al., 1959; CULLEN u. HARKNESS, 1960) und beeinflußten das Wachstum der Milchdrüsen (SMITH, 1954; HARNESS u. ANDERSON, 1975) und die Milchsekretion (HARNESS u. ANDERSON, 1975).

Die Verabreichung von Relaxinextrakten in Kombination mit Östrogen oder Östrogen und Progesteron in Dosen, die einzeln keine Veränderungen hervorrufen, verursachte ein deutliches lobulär-alveoläres Wachstum der Milchdrüsen unreifer, ovariektomierter Ratten. Die Milchdrüsen erwachsener Ratten wurden erheblich weniger beeinflußt (SMITH, 1954).

Relaxin fördert synergistisch mit Östrogen und Progesteron die Entwicklung der Milchdrüsen und unterdrückt gleichzeitig die Laktation bei Ratten (HARNESS u. ANDERSON, 1975).

Weiterhin induziert Schweinerelaxin die Umformung des Lig. interpubicum bei Mäusen und Meerschweinchen, aber nicht bei Ratten (HISAW u. ZARROW, 1950).

In einer Studie von STEINETZ et al. (1976) wurde die Wirkung von Schweinerelaxin auf die frühe Trächtigkeit von Ratten untersucht.

Die Verabreichung des Relaxins während der Implantationsperiode beendete die Trächtigkeit der Ratten. Dieser Effekt konnte durch Progesteron oder Dexamethason verhindert werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Relaxin und $PGF_2\alpha$ in Dosen, die die Trächtigkeit einzeln nicht beeinträchtigen, wurde eine Resorption der Feten beobachtet.

STEINETZ und Mitarbeiter (1976) vermuteten, daß Relaxin den "Progesteronblock" antagonisiert um die Uteruskontraktionen zu koordinieren.

Bei Verwendung von gereinigtem Schweinerelaxin wurde die Hemmung des Myometriums bei der Ratte bestätigt (CHAMLEY, 1977).

Schweinerelaxin, das anästhesierten Ratten i.v. gegeben wurde, hob spontane intrauterine Druckabläufe auf, doch blieb das Myometrium weiterhin auf Oxytocin ansprechbar. Die Hemmung betraf vor allem die Frequenz, erst in zweiter Linie die Amplitude der Druckschwankungen.

Durch Relaxin konnte die durch Prostaglandin $F_2\alpha$ ausgelöste Uterusaktivität bei mit Östrogen vorbehandelten, ovariektomierten Ratten vollständig unterdrückt werden.

Während Propanolol, ein ß-Adrenozeptoren-Blocker, keine Wirkung auf eine durch Relaxin hervorgerufene Hemmung hatte, verzögerte Phentolamin, ein α-Adrenozeptoren-Blocker, den Relaxineffekt erheblich. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß Relaxin mittels

eines α-Adrenozeptors zur Wirkung kommt.

Die Ergebnisse zeigen, daß Relaxin in erster Linie die Frequenz steuert und eine exogene Myometriumstimulation antagonisieren kann (PORTER et al., 1979).

Die Wirkung von ausgedehnten Infusionen mit hochgereinigtem Schweinerelaxin auf die Uterusaktivität wurde in vivo bei wachen, uneingeschränkten Ratten getestet.

Relaxin hemmte durch Oxytocin und Prostaglandin $F_2\alpha$ hervorgerufene Uteruskontraktionen bei mit Östrogen vorbehandelten, ovariektomierten Ratten, ebenso wie spontane Kontraktionen bei mit Östrogen behandelten und bei nicht mit Steroiden behandelten, ovariektomierten Ratten.

Die Ergebnisse zeigen, daß Relaxin zur Kontrolle der Uterusaktivität der Ratte gegen Ende der Trächtigkeit wichtig zu sein scheint und daß die Vorbehandlung mit Östrogen bei ovariektomierten Ratten nicht nötig ist, damit Relaxin seine biologische Wirkung ausüben kann (CHEAH u. SHERWOOD, 1981).

NISHIKORI et al.(1982) vermuteten aufgrund ihrer Ergebnisse, daß Relaxin die Uteruskontraktilität durch eine Herabsetzung der Myosinkinaseaktivität,der Myosinphosphorylierung und der ATPase-Aktivität hemmt.

Hinsichtlich der Wirkung des Relaxins auf das Myometrium herrschen unterschiedliche Auffassungen.

PORTER (1979) vermutet, daß Relaxin für zwei scheinbar paradoxe Prozesse vor der Geburt von Bedeutung ist; zum einen die Ruhig-

stellung des Uterus unmittelbar vor der Geburt, zum anderen die "Vorbereitung" des Myometriums auf eine stärkere Beantwortung der Oxytocinsignale, die die Wehen auslösen.

Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse anderer Untersuchungen:

MERCADO-SIMMEN et al. (1980) stellte eine starke Abnahme der Relaxinrezeptoren im Myometrium von Ratten in der späten Trächtigkeit fest. Es wurde aber nicht geklärt, ob dies der zunehmenden Besetzung der Rezeptoren zugeschrieben werden könnte.

WIQVIST (1959) berichtete vor vielen Jahren, daß der Uterus gravider Ratten in vitro gegenüber Relaxin unempfindlich war; dies wurde vor kurzem von GILLING und PORTER (1981) bestätigt. Der Uterus tragender Ratten verlor die Empfindlichkeit gegenüber Relaxin ab dem 15. Tag zunehmend bis zur völligen Unempfindlichkeit am 20. Tag.

PORTER (1979) sieht jedoch die entscheidende Frage darin, ob die Myometriumaktivität bereits in situ durch endogenes Relaxin gehemmt wurde. Die steigenden Titer endogenen Relaxins könnten zu einer Sättigung der Relaxinrezeptoren geführt haben, deren Ansprechbarkeit auf exogenes Relaxin dann damit nicht mehr gegeben war (PORTER, 1979).

FRIEDEN und Mitarbeiter (1982) vermuteten, daß Relaxin aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Insulin auch ähnliche Wirkungen wie Insulin auf den Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel haben könnte. Im Gegensatz zu Insulin scheint diese Funktion des Relaxins jedoch auf die Gewebe des Reproduktionstraktes beschränkt zu sein.

Sie untersuchten die Wirkung exogenen Relaxins auf das Gewicht und den Glykogengehalt der Uteri von Ratten im Zyklus und von graviden Ratten.

Das Gewicht und der Glykogengehalt des Uterus von Tieren im normalen Zyklus ist während des Proöstrus und des Östrus annähernd gleich, nimmt dann aber in der Zeit des Diöstrus deutlich ab.

Durch die Verabreichung von Relaxin während des Diöstrus nimmt das Gewicht des Uterus wieder zu und erreicht nahezu die Werte des Östrus; der Glykogengehalt steigt zwar auch an, erreicht aber die Ausgangskonzentrationen nicht.

In der physiologischen Trächtigkeit änderte sich das Gewicht des graviden Hornes in den ersten 10 Tagen wenig, stieg dann aber zur Geburt hin schnell und stark an. Das Gewicht des nicht graviden Hornes nahm während der ersten 10 Tage erst ab, stieg dann aber gleichmäßig an und erreichte vor der Geburt mehr als das Doppelte des Ausgangsgewichtes.

Der Glykogengehalt der Uterushörner änderte sich während der Trächtigkeit kaum, stieg kurz vor der Geburt stark an und fiel dann wieder steil ab. Einen Tag nach der Geburt entsprach der Glykogengehalt dem eines nicht graviden Uterus. Die Änderung des Glykogengehaltes im nicht graviden Horn war in der Tendenz gleich, nur nicht so ausgeprägt wie im graviden Horn.

Die Verabreichung von Schweinerelaxin an einseitig tragende Ratten am 15. Tag der Trächtigkeit verursachte eine Mehrzunahme des Gewichtes und des Glykogengehaltes des nicht graviden Hornes im Vergleich zu nicht behandelten Tieren; das

gravide Horn wurde nicht bedeutend beeinflußt.

Die Profile des Gewichtes und der Glykogenkonzentrationen des graviden Uterus laufen völlig parallel mit den Relaxinkonzentrationen im Serum tragender Ratten (SHERWOOD et al., 1980).

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die Hypothese, daß Relaxin den Stoffwechsel der Reproduktionsorgane dieser Spezies wesentlich beeinflußt (FRIEDEN et al., 1982).

OLEFSKY et al. (1982) untersuchten die Wirkung hochgereinigten Schweinerelaxins auf die Bindung von Insulin.

Relaxin konkurrierte nicht mit Insulin um die Bindung der Insulinrezeptoren. Es erhöhte die Fähigkeit der Fettzellen reifer, weiblicher Ratten Insulin zu binden , hatte aber keine Wirkung auf andere in dieser Arbeit untersuchte Zelltypen. Relaxin erhöhte die Affinität der Insulinrezeptoren wahrscheinlich durch eine Verminderung der Dissoziationsrate.

Dieser Effekt des Relaxins scheint spezifisch zu sein und durch zellspezifische Relaxinrezeptoren vermittelt zu werden, die sich im Gewebe ausgewachsener Weibchen entwickeln.

Die Ergebnisse lassen vermuten, daß Relaxin bei Zellen, die Relaxinrezeptoren besitzen, zu einer erhöhten Affinität der Insulinrezeptoren gegenüber Insulin führt, wodurch die Empfindlichkeit der Zellen gegenüber der biologischen Wirkung des Insulins steigt (OLEFSKY et al., 1982).

Bei Ratten

Aus den Ovarien trächtiger Ratten extrahiertes Relaxin hemmte die Myometriumaktivität von ovariektomierten Ratten in vivo, steigerte die Anstiegsrate von intrauterinen Druckzyklen während der Erholung von Relaxin in vivo und erhöhte bei mit Progesteron und Östrogen vorbereiteten Ratten die Ausdehnbarkeit der Cervix in vitro (BRADSHAW et al., 1981).

BRADSHAW und Mitarbeiter (1981) stellten aufgrund dieser Experimente fest, daß Rattenrelaxin ähnliche physiologische Wirkungen bei Ratten ausübt, die früher nur Schweinerelaxin zugeschrieben wurden. Rattenrelaxin stimulierte auch die Umformung des Beckenbandes bei Mäusen, eine spezifische Eigenschaft von Relaxin.

Die Fähigkeit von Rattenrelaxin die Myometriumaktivität in vivo zu hemmen und die Cervix weicher zu machen, stimmt mit Berichten von McMURTRY et al. (1978), MERCADO et al. (1980) und CHEAH und SHERWOOD (1980) überein, daß diese Gewebe Rezeptoren für Relaxin besitzen.

Diese Ergebnisse bekräftigen die Annahme von PORTER (1979), daß Relaxin bei Ratten eine wesentliche Rolle bei der Vorbereitung des Uterus und der Cervix auf die Geburt spielt.

Die deutliche Erhöhung des intrauterinen Druckanstiegs nach der Behandlung mit Relaxin ließ BRADSHAW und Mitarbeiter (1981) vermuten, daß Relaxin die Koordination im Myometrium verbessert.

Ähnliche Ergebnisse wurden von Schweinerelaxin beschrieben (DOWNING et al., 1980) und unterstützen die Auffassung von

STEINETZ et al. (1957) daß Relaxin möglicherweise einige Wirkungen des Östrogens auf den Uterus vermittelt, da auch Östradiol den intrauterinen Druckanstieg verbessert (DOWNING et al., 1978), neben anderen Wirkungen, die denen des Relaxins ähnlich sind STEINETZ et al., 1957).

Die fast vollständige Hemmung der Myometriumaktivität post partum ovariektomierter Ratten die durch ein Kreuzzirkulationssystem an 21 Tage tragende Ratten angeschlossen wurden, erklärte PORTER und DOWNING (1978) mit der Anwesenheit eines humoralen Myometriuminhibitors im Blut spätträchtiger Ratten. Er vermutete, daß es sich dabei um Relaxin handelt.

Frühere Untersuchungen ergaben, daß die Trächtigkeit von am 15. Tag ovariektomierten Ratten (Dauer der Trächtigkeit 22 Tage) durch Progesteron und Östradiol erhalten werden kann. Jedoch wird die Cervix nicht weich, die Ablösung der Plazenta ist mangelhaft und die Geburt ist beeinträchtigt, wenn nicht zusätzlich Relaxin gegeben wird (KROC et al., 1959).

Bei Mäusen

Bei Mäusen, Hamstern und Ratten fällt die Erweiterung der Cervix in der späten Trächtigkeit mit dem Anstieg der peripheren Blutkonzentration immunologischen Relaxins zusammen (STEINETZ et al., 1980).

Die Verabreichung von Schweinerelaxin an Mäuse verursacht eine Erweiterung der Beckensymphyse und eine größere Ausdehnbarkeit der Cervix (STEINETZ et al., 1957). Auch Relaxin

von Ratten bewirkt die Umformung der Beckensymphyse (LARKIN, 1974).

Verschiedene biologische Wirkungen des Relaxins waren die Grundlage von Bioassays bei Labortieren (HALL, 1960). Die gemeinsame Wirkung von Östrogen und Relaxin auf das Lig. interpubicum von Mäusen ist die gebräuchlichste Bioassaymethode (STEINETZ et al., 1960).

Diese Methoden erlaubten, die Relaxinaktivität bestimmter Gewebe und Flüssigkeiten verschiedener Spezies nachzuweisen.

Bei Meerschweinchen

Auch bei Meerschweinchen bewirkt die Verabreichung von Relaxin eine Relaxierung der Beckensymphyse und eine größere Dehnbarkeit der Cervix (HISAW, 1926; HISAW u. ZARROW, 1950; FRIEDEN u. HISAW, 1951;), sowie eine Hemmung der spontanen Myometriumaktivität (PORTER, 1972; SZLACHTER, 1980).

Bei Hamstern

Messungen der Serumrelaxinspiegel und der Dehnbarkeit der Cervix bei trächtigen Hamstern zeigten eine dauernde Zunahme der Relaxinspiegel und der Erweiterungsfähigkeit der Cervix ab dem 8. Tag der Trächtigkeit bis zum 15. bzw. 16. Tag. Die Dauer der Trächtigkeit beträgt 16 Tage (O'BYRNE et al., 1976).

Beim Menschen

Relaxin aus Gelbkörperextrakten schwangerer Frauen verminderte reversibel die Amplitude spontaner Kontraktionen des menschlichen Myometriums in vitro. Der Gehalt immunoreaktiven Relaxins in den Gelbkörpern war durch die Aktivität dieses Materials im Palpationsassay der Beckensymphyse von Meerschweinchen gezeigt worden (SZLACHTER, 1980).

Schon in früheren Studien wurde die Hemmung der Kontraktionen des menschlichen Myometriums in vivo und in vitro durch Relaxin von Schweinen beschrieben (KELLY u. POSSE, 1956; KELLY, 1959).

Bei schwangeren Frauen induziert Schweinerelaxin eine Erweiterung der Cervix und vermindert Vorgeburtswehen (MAC LENNAN et al., 1980).

6. Wechselwirkung mit anderen Stoffen

In verschiedenen Arbeiten wird die Beziehung von Relaxin zu anderen Hormonen, Substraten und Enzymen beschrieben.

Progesteron

Bei tragenden Sauen produzieren die Granulosa-Luteinzellen des Corpus luteum nicht nur Progesteron, das bei diesen Tieren für die Erhaltung der Trächtigkeit essentiell ist, sondern produzieren, akkumulieren und sezernieren auch Relaxin.

Während aber Progesteron in der ganzen Trächtigkeit sezerniert wird, wird Relaxin größtenteils nur in den letzten Tagen der Trächtigkeit freigesetzt (ANDERSON, 1979; ANDERSON u. PEREZGROVAS, 1982).

Bestimmungen der Progesteron- und Relaxinspiegel im Serum von Frauen während der Schwangerschaft und des Puerperiums (G.WEISS et al., 1977) zeigten dagegen eine eindeutige Korrelation der Sekretion dieser beiden Hormone; die Progesteron- und Relaxinspiegel stiegen oder fielen gleichzeitig.

ANDERSON et al. (1973) führten Messungen der Relaxinaktivität von Corpora lutea von Schweinen während des Zyklus durch. Die Relaxinaktivität blieb während des ganzen Zyklus niedrig und zeigte keine Beziehung zu der hohen Progesteronsekretion des Gelbkörpers während der lutealen Phase des Zyklus.

Auch bei nicht graviden Ratten scheint die Steroidsynthese nicht mit der minimalen Relaxinproduktion der Ovarien in Beziehung zu stehen (ANDERSON et al., 1973).

Eine tägliche Progesteronbehandlung von Schweinen in den letzten drei Tagen vor der Geburt und über den erwarteten Geburtstermin hinaus verlängerte die Dauer der Trächtigkeit um 2 bis 5 Tage. Die Dauer der Trächtigkeit bei nicht behandelten Kontrolltieren war 113,8 Tage.

Die Progesteronbehandlung beeinflußte jedoch nicht den Anstieg des Relaxinspiegels während der letzten zwei Tage der Trächtigkeit vor dem normalen Geburtstermin. Die maximalen

Relaxinspiegel wurden also für die Test- und für die Kontrolltiere um den 113. Tag erreicht.

Auch der Beginn der Laktation wurde nicht beeinflußt. Er erfolgte in allen Fällen innerhalb von 24 Stunden nach dem Anstieg des Relaxinspiegels.

Die Anzahl der Lebendgeburten verminderte sich bei den mit Progesteron behandelten Tieren im Vergleich zu den Kontrolltieren auf die Hälfte (SHERWOOD et al., 1978).

Frühere Untersuchungen bei Schweinen ergaben, daß die Erweiterung der Cervix bei mit Progesteron behandelten Tieren nur teilweise stattfand, daß die Wehen gestört und verlängert waren und die Anzahl der totgeborenen Ferkel stieg (NELLOR et al., 1975).

Die Verabreichung von exogenem Relaxin an tragende oder ovariektomierte Schweine beeinflußt die Progesteronsekretion der Luteinzellen des Gelbkörpers nicht nachteilig, obwohl diese Zellen ja auch die Hauptquelle endogenen Relaxins sind (ANDERSON et al., 1973; BELT et al., 1971).

Die Verabreichung von Schweinerelaxin an Kalbinnen, 4 Tage vor dem errechneten Geburtstermin, hemmte den nächtlichen Progesteronanstieg, der bei den unbehandelten Kontrolltieren regelmäßig auftrat. Der Mechanismus, durch den Schweinerelaxin die ovarielle Progesteronsekretion bei Färsen hemmt, ist jedoch unklar (PEREZGROVAS u. ANDERSON, 1982).

Östrogen

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß Östrogen und Relaxin synergistisch wirken (HISAW u. ZARROW, 1944; DEWAR et al., 1946; STRUCK, 1968).

Östrogen- und Relaxinplasmaspiegel steigen bis zu einem Spitzenwert kurz vor der Geburt und fallen dann beide mit dem Beginn der Geburt ab (ROBERTSON u. KING, 1974).

Ebenso wie Relaxin hemmt Östradiol die spontane Uterusaktivität bei der Ratte und beim Schaf (PORTER, 1979) und erhöht den intrauterinen Druck bei der Ratte (DOWNING et al., 1978). Für die meisten Wirkungen von Relaxin ist eine Vorbehandlung mit Östrogen erforderlich (HALL, 1960).

Ovariektomierte Meerschweinchen wurden 11 Tage mit Östrogen allein oder in Kombination mit Progesteron behandelt. Die Östrogengabe allein verursachte einen Anstieg des uterinen Relaxingehaltes, der durch die Zugabe von Progesteron noch weiter erhöht wurde. Zusätzlich korrelierte der Betrag des extrahierbaren, immunoaktiven Relaxins eindeutig mit der Weite der Beckenbänder bei diesen Tieren, die die biologische Aktivität des uterinen Relaxins anzeigen (NAGAO u. BRYANT-GREENWOOD, 1981).

MERCADO-SIMMEN et al. (1982) untersuchten den Einfluß von Östrogen auf Relaxinrezeptoren. Das Myometrium und die Cervix von mit PMSG und HCG behandelten Sauen im Zyklus und von praepubertalen Schweinen zeigten eine hohe Anzahl von Relaxinrezeptoren.

Die gleichen Tiere hatten 10 Tage nach der Ovariektomie erheblich weniger Relaxinbindungen im Myometrium, die am 16. Tag nach der Ovariektomie überhaupt nicht mehr nachzuweisen waren. Die Cervixfraktionen zeigten schon am 10. Tag nach der Ovariektomie keine Bindungen mehr.

Wurden die Tiere 7 Tage lang mit Östrogen behandelt, erschienen die Relaxinrezeptoren im Myometrium wieder in gleicher Zahl wie bei den Kontrolltieren; die Cervixrezeptoren konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Diese Daten lassen eine verschiedene hormonelle Kontrolle des Myometriums und der Cervix im Hinblick auf ihre Relaxinempfindlichkeit vermuten, was durch die Rezeptorenkonzentration ausgedrückt wird. Dies hat wahrscheinlich biologische Bedeutung, da Relaxin während der Trächtigkeit für die Ruhigstellung des Uterus und vor der Geburt für die Erweiterung der Cervix gebraucht wird (MERCADO-SIMMEN et al., 1982).

Bei weiteren Experimenten konnte gezeigt werden, daß die Relaxinrezeptoren im Myometrium von Ratten im Zyklus 7 Tage nach der Ovariektomie verschwinden. Nach einer Behandlung dieser Tiere mit Östrogen erscheinen die Relaxinrezeptoren mit hoher Bindungsaffinität jedoch wieder in dosisabhängiger Zahl (MERCADO-SIMMEN et al., 1981).

Prolaktin

Die Konzentrationen von Relaxin, Prolaktin, Östrogen und Progesteron wurden bei drei Schweinen während der späten Trächtigkeit und der Geburt gemessen.

Die höchsten Relaxinwerte wurden 60 bis 24 Stunden vor der Geburt gemessen, Prolaktin stieg 48 bis 36 Stunden vor der Geburt an. Zum Zeitpunkt der maximalen Relaxinspiegel waren die Östrogenspiegel hoch, während die Progesteronkonzentrationen abnahmen.

Der Anstieg der Prolaktinkonzentrationen folgte einer Abnahme der Progesteronkonzentrationen auf weniger als 10 ng/ml, fiel bei zwei Sauen mit dem Anstieg der Relaxinkonzentrationen zusammen und folgte dem Relaxinanstieg bei der dritten Sau.

Das Einsetzen des Euterödems erfolgte in etwa zur Zeit des Relaxinanstiegs. Das Einschießen der Milch folgte bei zwei Sauen nach den maximalen Relaxin- und Prolaktinkonzentrationen; bei der dritten Sau fand der Anstieg des Prolaktins erst nach dem Relaxinanstieg statt und das Einschießen der Milch schien mehr nach dem Anstieg des Prolaktins, als dem des Relaxins zu erfolgen (KENDALL et al., 1982).

Prostaglandine

Die intramuskuläre Verabreichung von $PGF_2\alpha$ löst beim Schwein eine verfrühte Geburt aus (DIEHL et al., 1974).

SHERWOOD et al. (1976) untersuchten die Relaxinkonzentrationen im Plasma von Schweinen nach der Verabreichung von Prostaglandin $F_2\alpha$ in der späten Trächtigkeit. Nach der Injektion von $PGF_2\alpha$ am 112. Tag der Trächtigkeit stieg der Relaxin-

spiegel innerhalb von 45 Minuten nach der Behandlung auf das achtfache und fiel dann wieder ab; die folgenden Spitzenwerte des Relaxins, die der vorzeitigen Geburt unmittelbar vorausgingen, waren aber niedriger als die der Vergleichstiere.

SHERWOOD (1976) interpretierte diese Ergebnisse folgendermaßen: falls das Corpus luteum die einzige oder wesentliche Quelle von Relaxin ist, könnten die hohen Relaxinspiegel nach der Behandlung mit $PGF_2\alpha$ durch die Freisetzung des Relaxins aus den Corpora lutea verursacht worden sein. Die Überlegung, daß das $PGF_2\alpha$ seine Wirkung auf das Corpus luteum ausübt, stimmt mit früheren Berichten überein, denen zufolge $PGF_2\alpha$ einen rapiden Abfall der Plasmaprogesteronspiegel verursacht (DIEHL et al., 1974; DIEHL u. DAY, 1974; HENRICKS u. HANDLIN, 1974) und so die Geburt möglicherweise durch einen luteolytischen Effekt einleitet (DIEHL et al., 1974).

Im Gegensatz dazu wirkte Prostaglandin zwar bei vier von acht behandelten Frauen geburtsauslösend, es konnten aber keine bedeutenden Erhöhungen der Plasmarelaxinspiegel festgestellt werden (HOCHMANN et al., 1978).

Da Relaxin ein Produkt des Gelbkörpers ist und die Relaxinkonzentrationen durch $PGF_2\alpha$ in wehenauslösender Dosierung nicht verändert wurden, äußerte HOCHMANN (1978) die Meinung, daß $PGF_2\alpha$ bei schwangeren Frauen zur Zeit des Geburtstermins nicht luteolytisch wirkt.

Durch Relaxin konnte die durch Prostaglandin $F_2\alpha$ ausgelöste Uterusaktivität bei mit Östrogen vorbereiteten, ovariektomierten Ratten vollständig unterdrückt werden (PORTER et al., 1978).

Oxytocin

Durch Oxytocin induzierte Wehen bei Frauen waren nicht mit Erhöhungen der Serumrelaxinspiegel verbunden (HOCHMANN et al., 1978).

Bei Schweinen in der späten Trächtigkeit wurde jedoch ein 6-facher Anstieg des Relaxingehaltes im Plasma der Ovarvenen durch eine intravenöse Infusion mit Oxytocin hervorgerufen; während der Infusion kam es auch zum Einschießen der Milch, die Geburt wurde aber nicht vorzeitig ausgelöst (ANDERSON et al., 1973).

Das exogene Oxytocin hatte keinen akuten Einfluß auf die Morphologie oder den Relaxingehalt der Corpora lutea. Dies veranlaßte ANDERSON (1973) anzunehmen, daß auch endogenes Oxytocin bei Schweinen keine Luteolyse zu Beginn der Geburt verursacht.

Untersuchungen bei Ratten, Meerschweinchen und Schafen zeigten, daß die Ansprechbarkeit der Uteri auf Oxytocin auch während einer durch Relaxin hervorgerufenen Hemmung der Myometriumaktivität erhalten bleibt (PORTER u. DOWNING, 1978; PORTER, 1979; PORTER et al., 1979 u. 1980).

PORTER (1979) vermutete deshalb, daß Oxytocin und Relaxin den Uterus auf verschiedene Art und Weise beeinflussen.

HCG

HCG (humanes Choriongonadotropin) scheint die Relaxinsekretion des menschlichen Corpus luteum im frühen Puerperium zu kontrollieren. Normalerweise fallen die Relaxinkonzentrationen im Serum nach der Geburt schnell ab und sind 72 Stunden p.p. nicht mehr nachzuweisen.

Bei den mit HCG behandelten Frauen stabilisierte sich der Relaxinspiegel nach einem kurzen Abfall in den ersten Stunden nach der Geburt auf einen Wert von ca. 60% des während der Wehen gemessenen Spiegels.

Bei einer Patientin, bei der während des Kaiserschnitts eine Luteektomie vorgenommen wurde, war die Verabreichung von HCG ohne jede Wirkung; die Relaxinspiegel waren 6 Stunden p.p. nicht mehr nachweisbar.

Die Behandlung mit HCG beeinflußte die Progesteronkonzentrationen bei keiner der Patientinnen. Diese Daten sprechen für eine deutliche Stimulierung der Relaxinsekretion während des Puerperiums durch HCG, die durch eine Luteektomie gehemmt wird.

Die Ergebnisse unterstützen auch die Annahme, daß das Relaxin der menschlichen Schwangerschaft lutealen Ursprungs ist (THOMAS, 1982).

Katecholamine

Untersuchungen der Uterusstreifen von Ratten in vitro zeigten keine Beeinflussung der Katecholaminspiegel durch Relaxin (SANBORN et al., 1981).

SANBORN und Mitarbeiter (1981) sind der Meinung, daß diese Studie die Hypothese unterstützt, daß Relaxin direkt auf den Uterus wirkt und nicht auf dem Weg der Katecholaminfreisetzung.

Uteriner Glykogen-, Wasser- und Stickstoffgehalt

Der Einfluß von Relaxin auf die Zusammensetzung des Uterus wurde in mehreren Arbeiten bei Ratten untersucht.

Relaxin verursacht eine Erhöhung des Glykogen-, Wasser- und Stickstoffgehaltes, sowie eine Zunahme des Gewebes der Uteri frühreifer, mit Östrogen vorbereiteter, ovariektomierter Ratten STEINETZ et al., 1957; ZARROW u. BRENNAN, 1957 u. 1959; BRENNAN u. ZARROW, 1959; KROC et al., 1959; BRODY u. WIQVIST, 1961; WADA u. TURNER, 1961), wobei der uterine Glykogengehalt unabhängig von Insulin ist (SWIGERT et al., 1962; LEONARD u. SCHANE, 1965).

Obwohl Östrogen der primäre Regulator des uterinen Wachstums und Glykogengehaltes ist, übt es den quantitativen Effekt von Relaxin auf die Zusammensetzung des Uterus sogar in hoher Dosierung nicht aus (KROC et al., 1959).

Relaxin von Schweinen führte zum Anstieg des uterinen Glykogens bei unvorbereiteten und bei mit Östrogen vorbereiteten, ovariektomierten Ratten. Bei mit Östrogen vorbereiteten Ratten war die Wirkung dosisabhängig und stärker als bei unvorbereiteten Tieren, bei denen die Wirkung bei verschiedener Dosis gleich war.

Relaxin bewirkte auch einen Anstieg des Uterusgewichtes und des Stickstoffgehaltes, der das tatsächliche Wachstum anzeigt. Der uterotrophe sowie der glykogene Effekt fand auch ohne Östrogenvorbereitung statt, doch wurde ein Synergismus der beiden Hormone beobachtet (VASILENKO et al., 1979 u. 1980).

VASILENKO vermutete, daß Relaxin den Uterusstoffwechsel in ähnlicher Art beeinflußt wie Insulin den Körperstoffwechsel.

cAMP

Verschiedene Forscher berichten übereinstimmend von einer Erhöhung des cAMP in Reproduktionsorganen nach einer Relaxinverabreichung.

Der Betrag von cAMP in der Beckensymphyse von Mäusen stieg nach einer Relaxininjektion an. Der maximale Spiegel wurde nach 30 Minuten gemessen. Dies wurde bei unreifen, reifen und ovariektomierten Mäusen beobachtet.

Die Östrogenvorbereitung der Mäuse war nicht Voraussetzung für den Anstieg des cAMP in der Beckensymphyse. Die Relaxinverabreichung bewirkte keinen Anstieg der cAMP-Spiegel in Geweben, die nicht Zielorgane für Relaxin sind, wie zum Beispiel der Leber.

Außerdem wurde in der Beckensymphyse kein Anstieg des cAMP durch Insulin oder Glukagon festgestellt; Glukagon ist ein bekannter Stimulator des cAMP-Spiegels in der Leber (BRADDON, 1978).

Nach Inkubation verschiedener Gewebe von Ratten mit Schweine-relaxin zeigten nur die Uterushörner und die Cervix einen bedeutenden Anstieg des cAMP-Spiegels,der in den Uterushörnern zeit- und dosisabhängig war (CHEAH u. SHERWOOD, 1980).

CHEAH und Mitarbeiter (1980) schlossen daraus, daß die Uterushörner und die Cervix anscheinend Zielgewebe für Relaxin bei mit Östrogen vorbereiteten, ovariektomierten Ratten sind und daß Relaxin seine biologischen Wirkungen zumindest teilweise durch cAMP ausüben könnte.

Auch SANBORN und Mitarbeiter (1981) berichteten von einer cAMP-Erhöhung der Uteri normaler, mit Östrogen vorbereiteter Ratten.

WEISS und Mitarbeiter (1979) fanden eine Erhöhung des cAMP-Spiegels im Serum von Mäusen nach einer Behandlung mit Relaxin und wiesen darauf hin, daß der Anstieg des unspezifischen cAMP im Serum die Einbeziehung des "second messenger" in der Übertragung der Relaxinaktivität signalisiert.

Ornithin Decarboxylase

Relaxin stimuliert die Aktivität der Ornithin Decarboxylase in der Beckensymphyse und im Uterus von Mäusen. Der Anstieg der Enzymaktivität erfolgte innerhalb von 2 - 4 Stunden nach der Hormonbehandlung der Mäuse um das 2 - 8fache der Kontrollspiegel bei reifen sowie unreifen und auch bei ovariektomierten Mäusen, während die Erweiterung der Beckensymphyse durch Relaxin nur bei mit Östrogen vorbehandelten Tieren stattfindet (BRADDON, 1978).

BRADDON (1978) deutete an, daß dies möglicherweise einen Schritt des Mechanismus darstellt durch den Relaxin seine Wirkung ausübt.

Fetaler Einfluß

Die mögliche Regulation der Relaxinsekretion durch die Feten zur Zeit der Geburt wurde von KENDALL et al. (1977) bei Schweinen untersucht.

Die Feten von 11 Tieren wurden zwischen dem 90. und 95. Tag der Gravidität hypophysektomiert. Dadurch verzögerte sich die Geburt, die Regression des Corpus luteum fand nicht zum erwarteten Zeitpunkt statt und die Entwicklung der Milchdrüsen sowie die Laktation gingen nicht normal vor sich. Die Relaxinspiegel im Plasma waren niedrig und variabel.

Dieser Studie zufolge scheinen intakte Feten für die normale Relaxinsekretion zum Zeitpunkt des Geburtstermins erforderlich zu sein (KENDALL et al., 1977).

7. Histologie

Das Bindegewebe scheint das Hauptziel der Relaxinwirkung zu sein.

Die exakten biochemisch-zellulären Ereignisse, die bei der Umformung des Bindegewebes durch Relaxin notwendig sind, sind noch wenig erforscht.

Es wird angenommen, daß Relaxin die Grundsubstanz des Bindegewebes direkt durch Ankurbelung von Enzymaktivitäten ändert und/oder das Wachstum der Fibroblasten und die Peptidsynthese stimuliert (HALL, 1960).

Relaxinwirkung auf Kollagen

Histologische Arbeiten weisen nach, daß die von Relaxin abhängige Umbildung der Beckensymphyse mehrere Phasen einschließt.

Die Beckenknochen weichen während der Trächtigkeit der Maus auseinander und sind zur Zeit der Geburt durch ein 5 - 6 mm langes Band überbrückt (HALL, 1947).

Der normale Verlauf des Auseinanderweichens der beiden Knochen der Beckensymphyse bei trächtigen Mäusen wurde von HALL und NEWTON (1946a) beschrieben. Ab dem 13. Tag der Gravidität beginnen die Knochen ca. 1 mm pro Tag bis zur Geburt auseinander zu weichen. Am 3. oder 4. Tag p.p. beträgt der Abstand wieder weniger als 2 mm, kehrt aber nicht wieder vollkommen in den ursprünglichen Zustand zurück.

Eine längere Behandlung mit Östrogen- und Wachstumshormon allein verursacht nur eine Änderung in Bezug auf die Knochenresorption und die Schwellung des Beckenknorpels. Die zusätzliche Behandlung mit Östrogen und Growth hormone, gemeinsam mit Relaxin bewirkt jedoch eine vollständige Umbildung der Beckensymphyse (STEINETZ et al., 1965). Die damit verbundene Veränderung der Kollagenfasern und der Glykoproteine der Grundsubstanz kann mit histologischen Methoden sichtbar gemacht werden (HALL, 1947, 1950 u. 1960; PERL u. CATCHPOLE, 1950; FRIEDEN u. HISAW, 1953).

HALL untersuchte 1947 histologisch die Veränderungen, die in der Region der Beckensymphyse vor sich gehen bei unbehandelten, trächtigen Mäusen und bei ovariektomierten, mit Relaxin und Östrogen behandelten Mäusen.

Während der letzten sechs Tage der Trächtigkeit proliferiert der hyaline Gelenkknorpel und verlängert sich das Ligamentum interpubicum von beiden Seiten aus durch die Bildung eines neuen, aus Chondrozyten bestehenden Knorpels, der in einfaches, klar orientiertes, kollagenes Bindegewebe umgewandelt wird.

Relaxin und Östrogen riefen die gleichen Veränderungen hervor wie sie gegen Ende der Trächtigkeit stattfinden.

Während der Trächtigkeit nimmt der Kollagengehalt des Uterus um ein Vielfaches zu; das Kollagen wird in der Involution wieder fast vollständig resorbiert (HARKNESS u. SEIFTER, 1962; WOESSNER u. BREWER, 1963; WOESSNER, 1982).

Der Abbau des Kollagens beginnt schon vor der Geburt und führt zu einer Relaxierung des Geburtskanals:

TALMADGE (1947) zeigte, daß bei erwachsenen weiblichen Meerschweinchen während der Trächtigkeit der Knorpel der Beckensymphyse durch fibröses Bindegewebe ersetzt wird.

Er stellte sich die Proliferation des Bindegewebes so vor, daß die Seperation und die Relaxierung der Beckensymphyse in zwei Stadien erfolgen:

1. das Auseinanderweichen der Beckenknochen, vorbereitet durch östrogene Hormone, mit schneller Produktion feinen, fibrösen Bindegewebes;

2. die Relaxierung, verursacht durch die Zerstörung des Symphysenknorpels und Auflösung von kollagenen Fasern.

Die Behandlung von Meerschweinchen mit Östrogen und Relaxin bewirkte eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit der Grundsubstanz der Beckensymphyse. Der Mechanismus der präpartalen Relaxierung wurde als Depolymerisation der Grundsubstanz des Bindegewebes der Beckensymphyse interpretiert (PERL u. CATCHPOLE, 1950).

Auch weitere histologische und biochemische Studien, unter anderem an der menschlichen Cervix uteri, ergaben, daß Relaxin eine Depolymerisation der Grundsubstanz verursacht, die zu einer Erweiterung des Geburtskanals führt (FOLSOME et al., 1956; MAILLOT u. ZIMMERMANN, 1976).

Aufgrund der Variationen im Wassergehalt, neutralem löslichen Salz, löslichem Trypsin und unlöslichem Kollagen in der Meerschweinchensymphyse wurde eine von Relaxin unabhängige Aktivierung des Kollagenzusammenbruchs angenommen (FRIEDEN u. HISAW, 1951; STRUCK, 1968).

Diese Schlußfolgerung wird durch WAHL (1971) unterstützt, der eine bedeutende Aktivität der Kollagenase in der Meerschweinchensymphyse zum Geburtstermin entdeckte.

WEISS und Mitarbeiter berichteten 1979 über die Anzeichen einer Kollagendegradierung in Abhängigkeit zur Relaxinverabreichung. Der Einfluß von Relaxin auf den Kollagenstoffwechsel wurde an der Beckensymphyse von nicht trächtigen Mäusen untersucht.

Durch die Hormonbehandlung nahm in diesem Gewebe der Wassergehalt, das Trockengewicht und das säurelösliche Kollagen im Verhältnis zum Gesamtkollagen zu, das Gesamtkollagen im Verhältnis zum Trockengewicht nahm leicht ab. Ebenso war die Kollagenase, die auch in der Symphyse der Kontrolltiere vorkam, leicht erhöht.

Die Serumkollagenpeptidase und der Kollagenpeptidaseinhibitor, sowie das cAMP zeigten deutlich erhöhte Spiegel. Diese Wirkungen konnten durch spezifische Antisera gegen Relaxin unterdrückt werden.

Die Erhöhung der Kollagenpeptidase, einem Enzym, das bei der Degradierung von denaturiertem Kollagen einbezogen ist und ihres Inhibitors nach der Relaxinbehandlung sind zwei weitere Anzeichen für den Zusammenbruch des Kollagens.

Diese Daten verdeutlichen die Aktivierung des kollagenolytischen Systems durch Relaxin. Es wird angenommen, daß Relaxin zu einer gesteigerten Kollagenolyse führt.

Der Anstieg des nicht spezifischen cAMP im Serum signalisiert die Einbeziehung des "second messenger" in der Übertragung der Relaxinaktion.

Auch die Ergebnisse von McDONALD u. SCHWABE (1982) sprechen für den Abbau des Kollagens durch Relaxin. Sie untersuchten den Gehalt lysosomaler Proteinasen, die den Abbau von Kollagen und Proteoglykanen bewirken, in der Beckensymphyse von Mäusen nach einer Applikation von Östrogen allein oder in Kombination mit Relaxin.

Die Verabreichung von Östrogen allein ergab eine Zunahme der Enzymaktivitäten, die durch die zusätzliche Gabe von Relaxin noch weiter verstärkt wurde (McDONALD u. SCHWABE, 1982).

MAILLOT (1981) untersuchte die Veränderungen des Bindegewebes der Cervix uteri von Frauen während der Schwangerschaft und der Geburt.

Die Cervix uteri besteht vorwiegend aus Bindegewebe. Der Muskelgehalt beträgt hier am Ende der Gravidität nur 5 - 10% (SCHWALM u. CRETIUS, 1958; STRAUSS, 1969). Der Kollagengehalt der Cervix uteri beträgt, bezogen auf das Trockengewicht nahezu 50%.

Die Anteile des säurelöslichen Kollagens nehmen im Laufe der Schwangerschaft ständig zu. Der Gesamtkollagengehalt der Cervix uteri, bezogen auf das Trockengewicht der Cervix, fällt während der Gravidität ab.

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß Relaxin den Anteil des säurelöslichen Kollagens erhöht (STONE u. ZUCKERMANN, 1958; STRUCK, 1972).

Es kann daher angenommen werden, daß der beim Menschen beobachtete Anstieg der essigsäurelöslichen Kollagenfraktionen (MAILLOT u. ZIMMERMANN, 1976) unter dem Einfluß des Relaxins abläuft; vermutlich kommt das Hormon über eine Aktivitätserhöhung der kollagenabbauenden Enzyme zur Wirkung, da auch in der Symphysis pubis des Meerschweinchens eine deutliche Kollagenaseaktivität zu verzeichnen ist (WAHL, 1971).

Relaxinwirkung auf Fibroblasten

McMURTRY und Mitarbeiter (1978) zeigten, daß Relaxin spezifische Bindung zu Gewebehomogenaten der Beckensymphyse von Mäusen und Meerschweinchen und der Milchdrüse tragender Ratten aufweist.

Frühere histologische Studien ergaben eine Zunahme der Anzahl der Fibroblasten in der Beckensymphyse von Mäusen nach einer Relaxinbehandlung (TALMAGE, 1964; HALL, 1956) und zur Zeit der Geburt (LINCK et al., 1975).

McMURTRY und Mitarbeiter (1980) berichteten über die spezifische Bindung von Relaxin an Fibroblastenkulturen der Mäusebeckensymphyse und menschlicher Haut. Es wurden spezielle Relaxinbindungsstellen an diesen Geweben beobachtet, da andere Peptide wie Insulin, epidermaler Wachstumsfaktor, Glukagon, h FSH und menschliches Prolaktin die Relaxinbindung nicht hemmen konnten.

Höhere Konzentrationen des Schweinerelaxins stimulierten das Wachstum dieser Zellen in vitro.

Dies veranlaßte McMURTRY (1980) anzunehmen, daß die Wirkung von Relaxin auf seine Zielgewebe in vivo mitotisch ist. Der stimulierende Effekt von Relaxin scheint spezifisch zu sein, da es das Wachstum von Gelenkchondrozyten von Kaninchen nicht förderte (CORVOL et al., 1972).

McMURTRY (1980) nahm aufgrund dieser Ergebnisse weiterhin an, daß zuerst unter dem Einfluß von Östrogen eine Auflösung des Beckenknorpels stattfindet (HALL, 1960); durch

den mitotischen Effekt von Relaxin ist dann eine erhöhte Anzahl von Fibroblasten in den reorganisierten Geweben vorhanden. Gleichzeitig stimuliert Relaxin die Zunahme der Synthese von neuem Kollagen (FRIEDEN u. MARTIN, 1954). Daraus resultiert ein biegsamer, eher ligamentöser Knorpel, der fähig ist, sich anzupassen und die Belastung der Geburt zu überstehen.

Von anderen Untersuchern wird angegeben, daß exogenes Relaxin die Reduktion des Kollagens in Rattenhaut (SOBEL, 1953) und den Anstieg der Elastizität bei Patienten mit Sklerodermie (CASTEN u. BOUCEK, 1958) verursacht. Die Haut ist ein noch wenig erforschtes Zielgewebe für Relaxin.

Relaxinwirkung auf den Uterus

BIGAZZI untersuchte 1982 Relaxin aus der menschlichen Dezidua, unter anderem mit einem Bioassay an der Beckensymphyse von Mäusen. Dabei stellte er fest, daß das Relaxin auch erhebliche Veränderungen am Uterus der Mäuse hervorrief.

Der Uterus von nur mit Östrogen behandelten Tieren war vergrößert und dick, die Längsfaltung des Myometriums war deutlich sichtbar. Im histologischen Bild war das Myometrium und das Endometrium gut entwickelt. Nach 18stündiger Behandlung mit den Präparaten der menschlichen Dezidua war das Organ vollkommen verändert: der Uterus war verbreitert, weich und mit Flüssigkeit gefüllt, die Wand war dünn und zerbrechlich. Das histologische Bild war ebenso dementsprechend verändert.

Nach dieser Literaturzusammenstellung sollte mit histologischen Methoden geprüft werden, in welcher Weise sich die Kollagenfasertypen I und III des Myometriums der Kuh während der Trächtigkeit verändern.

Diese Kollagenfasertypen sollten mit speziellen Färbungen dargestellt werden, um so den vermuteten unterschiedlichen Gehalt dieser Kollagenfasern in den verschiedenen Fortpflanzungsstadien semiquantitativ nachweisen zu können.

III. MATERIAL UND METHODE

Material und Methode

Das Material stammt von Kühen, bei denen in der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München eine Sectio caesarea durchgeführt wurde und von Kühen, die am Schlachthof München geschlachtet wurden.

Pro Kuh wurde jeweils ein ca. 1 cm^3 großes Gewebestück aus der Mitte der großen Kurvatur des Uterus entnommen.

Insgesamt wurden je 5 Proben von verschiedenen Kühen in den folgenden Reproduktionsstadien gesammelt: nicht trächtig, 1., 2. und 3. Drittel der Trächtigkeit, Geburt und Puerperium (ca. 10 Tage p.p.). Maßgebend für die Einteilung der Proben trächtiger Kühe war die Nacken-Steiß-Länge der Feten:

1. Drittel der Trächtigkeit bis	15 cm
2. Drittel der Trächtigkeit bis	48 cm
3. Drittel der Trächtigkeit über	48 cm

Die Proben von den Geburtskühen wurden während eines Kaiserschnittes genommen. Die Tiere erhielten 10 ml Planipart^R i.m. vor der Operation zur Unterdrückung der Wehen.

Die frisch entnommenen Proben wurden in physiologischer Kochsalzlösung abgekühlt und dann in Bouin'scher Lösung(§ 304, ROMEIS) fixiert. Das Gewebe wurde in Paraplast eingebettet, auf einem Sartorius-Schlittenmikrotom in Schnitte von 5 µm zerlegt und folgendermaßen gefärbt:

1. Trichromfärbung nach MASSON und GOLDNER (§ 1540, Romeis)

   Ergebnis: Kerne braunschwarz
   Cytoplasma ziegelrot
   Erythrozyten orange
   Bindegewebe und Schleim grün

2. Sirius Red Färbung (nach JUNQUEIRA, 1978)

   Ergebnis im polarisierten Licht:

   Collagen I: gelb, orange bis rot
   Sehnen gelb bis orange
   Knochen, Haut dunkelrot
   Perichondrium und bindegewebige Kapseln (Niere, Leber, Drüsen) orange bis grellrot
   Atherosclerosis; T. intima vermehrt Coll. I gelb;

   Collagen II. blau bis gelb (90°)
   Trachealspangen — Knorpel blau/gelb im
   Gelenkknorpel — Gegensatz zu rotem
   Chondrosarcoma — Perichondrium

   Collagen III. grün
   T. media u. T. intima d. Aorta bzw. Arterienwände (T. adventitia Coll. I rot bis gelb).
   Uterus u. Leiomyoma alternierend grün (Coll. III) u. Coll I.
   Fetale Haut: Subepidermal grüne Coll. III, darunter gelbe Coll.-I-fasern;

(JUNQUEIRA, COSSERMELLI u. BRENTANI, 1978)

3. Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY (§ 1565, Romeis)

Ergebnis: Kollagenfasern Typ III tiefschwarz
Kollagenfasern Typ I braun
Breite Bindegewebsbündel braunviolett
Kerne und Cytoplasmagranulationen bräunlich oder schwarz

Dokumentation der Ergebnisse durch Fotographie:

Dia (Kodak Ectachrom DIN 22) und Farbvergrößerungen.

Vergrößerung der Aufnahmen:

mit einem Mikroskop Leitz Dialux 20

Dias: Objektiv (10 bzw. 40) x Okular (12,5) x Tubusfaktor (1,25) x Kamerafaktor (0,32) = 50- bzw. 200fach

Farbbilder: Nachvergrößerung (x 3,8) = 190- bzw. 760fach

mit einem Mikroskop Leitz Orthoplan Pol

Dias: 10 x 6 x 1,25 x 0,5 = 37,5fach

Farbbilder: 142,5fach.

IV. ERGEBNISSE

Histologisch sichtbare Veränderungen des Myometriums von Kühen im Verlauf der Trächtigkeit:

Die quantitative Zunahme des Bindegewebes und die Verbreiterung der Muskelfasern während der Trächtigkeit und die Rückbildung im Puerperium sind am besten in der Goldnerfärbung zu sehen (siehe Abb. 1-8).

Silberimprägnation und Siriusrotfärbung (siehe Abb. 9-20):

1. Die histologischen Bilder sprechen für eine bedeutende Zunahme der Kollagenfasern Typ I und
2. eine geringere Zunahme der Kollagenfasern Typ III.
3. Die Veränderungen betreffen die Serosamuskulatur, das Stratum vasculare und das Myometrium des Uterus, sind jedoch im Myometrium am deutlichsten sichtbar.
4. Die Unterschiede sind zwar schon im ersten Drittel der Trächtigkeit und zunehmend im zweiten Drittel zu erkennen, die stärksten Veränderungen sind jedoch im letzten Drittel der Trächtigkeit und bei den Geburtstieren zu verzeichnen.
5. Die Bilder des Puerperiums gleichen wieder denen der Nichtträchtigkeit.

Zu 1. und 2.

Die Nomenklatur bezüglich der Einteilung der Kollagenfasertypen hat sich in letzter Zeit geändert.

Die früher als "Retikulin-" oder "Gitterfasern" bezeichneten "argyrophilen Fasern" werden heute Kollagenfasern Typ III genannt. Es handelt sich hierbei um biegungselastische Fasern.

Die zugfesten Fasern, die heute als Kollagenfasern Typ I bezeichnet werden, sind den früher allgemein als "Kollagenfasern" bezeichneten Strukturen gleichzusetzen (RAMACHANDRAN, 1976).

Die Farbwechsel sind mit der Silberimprägnation und mit der Siriusrotfärbung deutlich sichtbar. Die Ergebnisse beider Färbungen stimmen in den einzelnen Reproduktionsstadien und somit im zeitlichen Verlauf der Trächtigkeit einschließlich Puerperium völlig überein.

Die Farbwechsel gehen bei der Silberimprägnation von schwarzen Fasern, die die Kollagenfasern Typ III darstellen - und in der Nichtträchtigkeit, im Puerperium und etwas weniger im ersten Drittel der Trächtigkeit vorherrschen - über in braun gefärbte Anteile, Kollagenfasern Typ I, die am stärksten im letzten Drittel der Trächtigkeit und bei den Geburtstieren auftreten. Es ist eine erhebliche quantitative Zunahme der braunen Anteile sowie eine geringe Zunahme der schwarzen Anteile sichtbar (Abb. 15-20).

Entsprechend laufen die farblichen Veränderungen bei der Siriusrotfärbung und Beobachtung im polarisierten Licht ab: die Bilder der Nichtträchtigkeit und des Puerperiums zeigen ein klares Grün, das im ersten Drittel der Trächtigkeit geringfügig heller wird, im zweiten Drittel etwas mehr Gelbanteile aufweist und im letzten Drittel und bei den Geburtstieren in ein klares Rot mit wenigen davon abgesetzten,

gelben Bezirken übergeht; die Grünanteile sind dunkler und treten quantitativ gegenüber den gelben und roten Bezirken in den Hintergrund. Auch hier überwiegen im Puerperium deutlich wieder die grünen Anteile. Die Kollagenfasern Typ III färben sich grün, die Kollagenfasern Typ I färben sich rot. Die Veränderungen sind in gleicher Weise und somit übereinstimmend bei sämtlichen Schnitten zu erkennen (Abb. 9-14).

Zu 3.

Der Uterus des Rindes weist von innen nach außen folgende Schichten auf:

a) das Endometrium,
b) das Myometrium (Tunica muscularis), das eine Kreismuskelschicht darstellt,
c) das Stratum vasculare und
d) die Serosamuskulatur (Lamina muscularis serosae), die eine Längsmuskelschicht bildet.

Die Schichten c) und d) werden dem Bauchfellüberzug (Perimetrium) des Uterus zugerechnet (KRÖLLING u. GRAU, 1960).

Es wurden Dias der Schichten des Uterus b), c) und d) angefertigt, die alle die beschriebenen Veränderungen aufweisen; die nachstehend abgebildeten Farbabzüge zeigen jedoch nur das Myometrium, da der Farbwechsel dort am deutlichsten sichtbar ist.

Zu 4.

Die stärksten Veränderungen des Bindegewebes scheinen also während des letzten Drittels der Trächtigkeit vor sich zu gehen.

Zu 5.

Die Bilder der Schnitte des Puerperiums zeigen den Zustand des Gewebes ca. 10 Tage nach der Geburt und sind den Bildern der Gewebsschnitte bei Nichtträchtigkeit wieder sehr ähnlich. Somit scheint das Gewebe im Puerperium wieder fast den gleichen Zustand wie vor der Trächtigkeit anzunehmen.

Fotographien der Gewebeschnitte des Myometriums von Kühen in verschiedenen Reproduktionsstadien:

Abb. 1 - 8 Färbung nach Goldner

Abb. 1: Myometrium einer nicht trächtigen Kuh. Vergrößerung 190-fach die Muskelzellen sind klein und dicht gelagert.

Abb. 2: Myometrium einer Kuh im 1. Drittel der Trächtigkeit. Vergrößerung 190-fach, geringe Auflockerung und Größenzunahme der Muskelzellen.

Die Abbildungen 1-20 können bei Bedarf in Farbe bei der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München, Königinstr.12 ,8000 München angefordert werden.

Abb. 3: Myometrium einer Kuh im 2. Drittel der Trächtigkeit, Vergößerung 190-fach; weitere Breiten- und Längenzunahme der Muskelzellen; erhöhter Bindegewebsanteil.

Abb. 4: Myometrium einer Kuh im letzten Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 190-fach; Bindegewebsanteil deutlich erhöht (stärkere Grünfärbung).

Abb. 5: Myometrium einer Kuh in der Geburt (Schnittentbindung), Vergrößerung 190-fach; deutliche Auflockerung des Muskelgewebes.

Abb. 6: Myometrium einer Kuh im Puerperium, Vergrößerung 190-fach; Wiederannäherung an den Zustand der Nicht-Trächtigkeit.

Abb. 7 und 8: Vergleich des Myometriums einer nichtträchtigen und einer hochträchtigen Kuh bei stärkerer Vergrößerung.

Abb. 7: Myometrium einer nicht trächtigen Kuh, Vergrößerung 760-fach; Muskelzellen dicht gelagert.

Abb. 8: Myometrium einer Kuh im letzten Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 760-fach; Vergrößerung der Muskelzellen und deutliche Zunahme des Bindegewebes (stärkere Grünfärbung).

Abb. 9 - 14:Siriusrotfärbung.

Abb. 9: Myometrium einer nicht trächtigen Kuh, Vergrößerung 142,5-fach; Darstellung der Kollagenfasern Typ III (grün).

Abb. 10: Myometrium einer Kuh im 1. Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 142,5-fach; geringfügige Auflockerung des Gewebes.

Abb. 11: Myometrium einer Kuh im 2. Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 142,5-fach; höhere Gelbanteile sprechen für eine Zunahme der Kollagenfasern Typ I, die sich gelb und rot färben.

Abb. 12: Myometrium einer Kuh im letzten Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 142,5-fach; die deutliche Rotfärbung spricht für eine erhebliche Zunahme der Kollagenfasern Typ I.

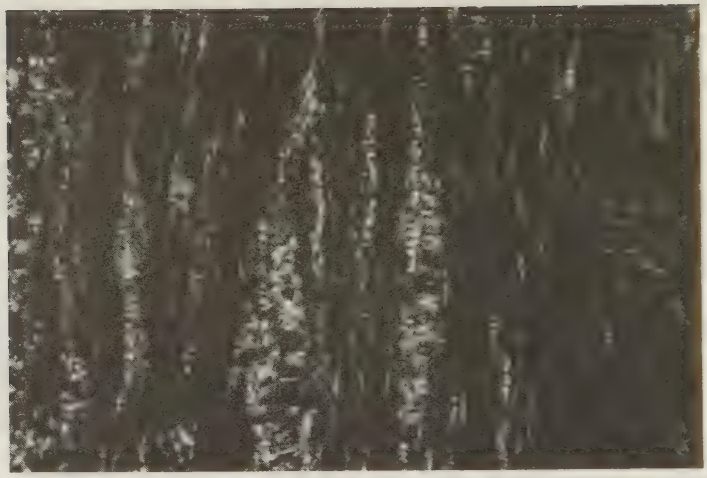

Abb. 13: Myometrium einer Kuh in der Geburt (Schnittentbindung), Vergrößerung 142,5-fach; Auflockerung des Gewebes; Kollagenfasern Typ I färben sich rot und gelb.

Abb. 14: Myometrium einer Kuh im Puerperium, Vergrößerung 142,5-fach; annähernde Wiederherstellung des Zustandes wie vor der Trächtigkeit mit Vorherrschen der Kollagenfasern Typ III.

Abb. 15 - 20: Silberimprägnation.

Abb. 15: Myometrium einer nicht trächtigen Kuh, Vergrößerung 190-fach; die Kollagenfasern Typ III färben sich schwarz.

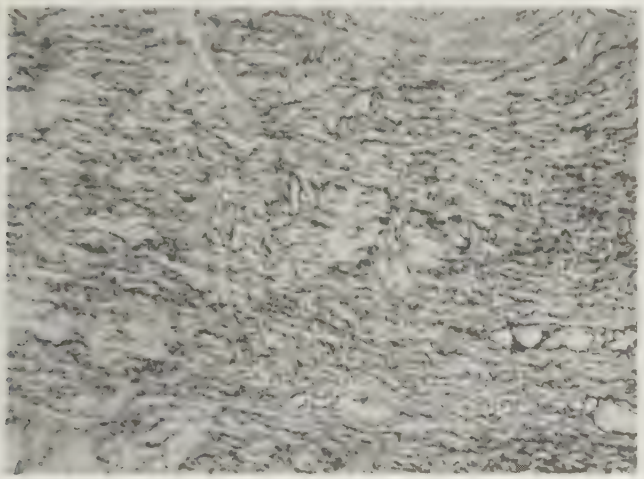

Abb. 16: Myometrium einer Kuh im 1. Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 190-fach; geringe Auflockerung des Gewebes.

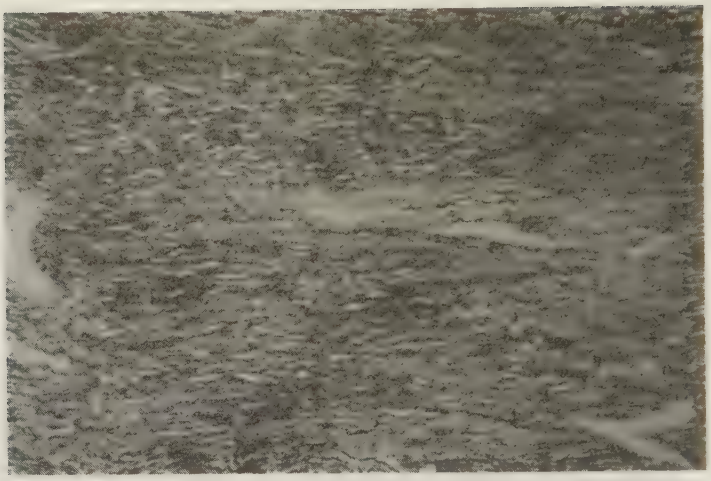

Abb. 17: Myometrium einer Kuh im 2. Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 190-fach; deutliche Zunahme der Kollagenfasern Typ I, die sich im Gegensatz zu den Kollagenfasern Typ III braun färben.

Abb. 18: Myometrium einer Kuh im letzten Drittel der Trächtigkeit, Vergrößerung 190-fach; erhebliche Zunahme der Kollagenfasern Typ I (braun) und geringere Zunahme der Kollagenfasern Typ III (schwarz).

Abb. 19: Myometrium einer Kuh in der Geburt (Schnittentbindung), Vergrößerung 190-fach; Auflockerung des Gewebes mit deutlich vorherrschender Braunfärbung der Kollagenfasern Typ I.

Abb. 20: Myometrium einer Kuh im Puerperium, Vergrößerung 190-fach; annähernde Wiederherstellung des Zustandes wie vor der Trächtigkeit mit deutlich vorherrschender Schwarzfärbung der Kollagenfasern Typ III.

V. DISKUSSION

Die Befunde der histologischen Untersuchungen sprechen für eine quantitative Verschiebung der Kollagenfasertypen I und III des Myometriums von Kühen während der Trächtigkeit.

Zwei völlig verschiedene Färbungen, die Silberimprägnation und die Siriusrotfärbung zeigten das gleiche Ergebnis: Eine erhebliche Zunahme der Kollagenfasern Typ I und eine geringere Zunahme der Kollagenfasern Typ III im Verlauf der Trächtigkeit und eine Wiederherstellung des Gewebezustandes im Puerperium wie vor der Trächtigkeit mit Vorherrschen der Kollagenfasern Typ III. Dies wird durch die Fotographien der gefärbten Gewebsschnitte dargestellt und kann aufgrund der Farbveränderungen grobquantitativ beurteilt werden (Abb. 9 - 20).

Sowohl mit der Silberimprägnation nach BIELSCHOWSKY (Romeis § 1565) als auch mit der Siriusrotfärbung nach JUNQUEIRA et al. (1978) kann zwischen den Kollagenfasertypen I und III unterschieden werden. Bei der Siriusrotfärbung spielt die gleichbleibende Schnittdicke eine wesentliche Rolle (JUNQUEIRA et al., 1982). Sämtliche hergestellten Schnitte weisen in den gleichen Reproduktionsstadien die gleichen farblichen Merkmale auf und der unterschiedliche Gehalt der Kollagenfasertypen in den verschiedenen Fortpflanzungsstadien kann im zeitlichen Verlauf der Trächtigkeit und des Puerperiums verfolgt werden.

Auch die Ergebnisse anderer Arbeiten, die an Uteri von Ratten (HARKNESS u. MORALEE, 1956) und an menschlichen Uteri (WOESSNER u. BREWER, 1963; WOESSNER, 1982) durchgeführt wurden, weisen in diese Richtung:

Das gesamte Kollagen nimmt während der Trächtigkeit - vor allem im letzten Drittel - um ein Vielfaches zu und wird in der Involution wieder fast völlig abgebaut.

Diese Untersuchungen untermauern die hier geäußerte Annahme, daß auch beim Rind der Gesamtkollagengehalt während der Trächtigkeit erheblich zunimmt und im Puerperium wieder fast völlig resorbiert wird (Abb. 1-8).

Dabei erscheint es durchaus logisch, daß vor allem die Kollagenfasertypen I vermehrt gebildet werden, da es sich hierbei um zugfeste Fasern handelt, die sich der zunehmenden Belastung des Uterus im Verlauf der Gravidität anpassen können. Nachdem der Gesamtkollagengehalt des Uterus während der Trächtigkeit auch beim Rind erheblich anzusteigen scheint, wäre es ebenso denkbar, daß auch die Kollagenfasern Typ III, bei denen es sich um biegungselastische Fasern handelt, in dieser Zeit etwas zunehmen.

Es liegt nahe anzunehmen, daß die vermutete quantitative Verschiebung der Kollagenfasertypen des Myometriums während der Trächtigkeit unter hormonellem Einfluß steht.

Östrogen bewirkt zwar eine Wiederzunahme des Kollagengehaltes der Uteri ovariektomierter Ratten (KAO et al., 1969; SALVADOR u. TSAI, 1973b), wird aber nur vor der Geburt vermehrt ausgeschüttet, so daß es unwahrscheinlich erscheint,

daß es den Kollagenstoffwechsel während der gesamten Trächtigkeit beeinflußt.

Progesteron wird in der gesamten Trächtigkeit sezerniert, hat jedoch keinen Einfluß auf die Kollagensynthese ovariektomierter Ratten (KAO et al., 1969; SALVADOR und TSAI, 1973b; FAINSTAT, 1962); es vermindert aber in vitro die Produktion von Kollagenase im Uterus, einem Enzym, das beim Kollagenabbau mitbeteiligt ist (JEFFREY et al., 1971b).

Relaxin und Östrogen bewirken die Synthese von Kollagen in der Region der Beckensymphyse von ovariektomierten Mäusen, entsprechend den normalen Veränderungen bei unbehandelten Tieren gegen Ende der Trächtigkeit (HALL, 1947). Histologische Studien ergaben auch eine Zunahme der Anzahl der Fibroblasten in der Beckensymphyse von Mäusen nach einer Relaxinbehandlung (TALMAGE, 1964; HALL, 1956) und zur Zeit der Geburt (LINCK et al., 1975). Ebenso stimulierte exogenes Relaxin das Wachstum von Fibroblastenzellkulturen in vitro (McMURTY et al., 1980).

Da der Gesamtkollagengehalt des Uterus bei tragenden Kühen erheblich zuzunehmen scheint, ist es möglich, daß Relaxin auch beim Rind den Kollagenaufbau während der Trächtigkeit stimuliert.

Die Plasmarelaxinspiegel von Kühen in der Gravidität entsprechen in etwa denen anderer Spezies mit Ausnahme des Menschen. Die Relaxinspiegel nehmen im Verlauf der Trächtigkeit allmählich zu, steigen kurz vor der Geburt stark an und fallen nach der Geburt schnell wieder ab bis auf sehr

niedrige oder nicht mehr nachweisbare Werte (WADA u. YUHARA, 1955; ANDERSON et al., 1982).

Diese Veränderung des Relaxinblutspiegels entspricht im zeitlichen Verlauf den hier diskutierten quantitativen Verschiebungen der Kollagenfasertypen des Myometriums: es zeigte sich eine erhebliche Zunahme der Kollagenfasern Typ I und eine geringere Zunahme der Kollagenfasern Typ III während der Trächtigkeit, wobei die stärkste Zunahme im letzten Drittel zu erfolgen scheint und ein Verschwinden dieser Veränderungen nach der Geburt mit sehr ähnlichen Bildern wie vor der Trächtigkeit.

Die Relaxinblutspiegel von Kühen laufen also während der Trächtigkeit und im Puerperium mit den beschriebenen quantitativen Veränderungen der Kollagenfasern parallel, so daß auch deshalb eine Beteiligung des Relaxins an der Steuerung des Kollagenstoffwechsels des Myometriums beim Rind in Betracht kommt.

Die Wirkung des Relaxins kurz vor der Geburt scheint anders als während der vorausgehenden Zeit der Trächtigkeit zu sein, da es nun den Abbau des Kollagens z.B. der Beckensymphyse von Meerschweinchen oder der menschlichen Cervix uteri fördert und damit eine Relaxierung des Geburtskanals erfolgt (TALMAGE, 1947; PERL u. CATCHPOLE, 1950; FOLSOME et al., 1956; MAILLOT u. ZIMMERMANN, 1976; FRIEDEN u. HISAW, 1951; STRUCK, 1968; WAHL, 1971; WEISS, 1979; McDONALD u. SCHWABE, 1982; MAILLOT, 1981).

Auch beim Rind könnte der Kollagenabbau bereits kurz vor der Geburt eingeleitet werden, da das Gewebe des Myometriums einige Tage nach der Geburt wieder einen sehr ähnlichen Zustand wie vor der Trächtigkeit zeigt (Abb. 6, 14 u. 20).
Da der Progesteronspiegel kurz vor der Geburt abfällt und der Östrogenspiegel steigt, wäre es möglich, daß die Wirkung des Relaxins während der Trächtigkeit in Verbindung mit Progesteron anders ist als kurz vor der Geburt in Verbindung mit Östrogen. Relaxin könnte also während der Trächtigkeit mit Progesteron den Kollagenaufbau und kurz vor der Geburt mit Östrogen den Kollagenabbau fördern.

Auffallend war als Nebenbefund die Auflockerung des Gewebes von Tieren intra partum, bei denen ein Kaiserschnitt durchgeführt wurde, gegenüber den Präparaten von hochträchtigen Kühen. Es könnte sich hierbei entweder um die Wirkung von Relaxin handeln, BIGAZZI (1982) berichtete von einem Weicherwerden der Uteri von Mäusen nach einer Relaxinbehandlung, oder um die Wirkung des Medikamentes Planipart^{R}, das den Kühen vor der Sectio zur Hemmung der Wehen verabreicht wurde.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die quantitativen Veränderungen der Kollagenfasertypen I und III des Myometriums von Kühen in verschiedenen Trächtigkeitsstadien wurden histologisch untersucht.

Während der Trächtigkeit ist eine bedeutende Zunahme der Kollagenfasern Typ I und eine geringere Zunahme der Kollagenfasern Typ III sowohl bei der Silberimprägnation als auch bei der Siriusrotfärbung festzustellen. Nach der Geburt kommt es rasch zu einer Wiederherstellung des Zustandes wie vor der Trächtigkeit.

Aufgrund der Ergebnisse anderer Untersuchungen muß der Einfluß des Relaxins auf diese Veränderung in Betracht gezogen werden, da es unter anderem die Vermehrung von Fibrozyten und den Kollagenaufbau fördert und, vor allem, die Blutspiegel von Relaxin während der Trächtigkeit und des Puerperiums mit den beschriebenen quantitativen Verschiebungen der Kollagenfasertypen parallel laufen.

VII. SUMMARY

The effect of Relaxin on the collageneous connective tissue of the uterine myometrium of cows in the different stages of reproduction.

The quantitative changes of the collagene fibre types I and III of the myometrium of cows was histologically examined in different stages of pregnancy.

During the pregnancy,a considerable increase of the collagene fibres type I occured and also a small increase of the collagene fibres type III could be noticed in silber impregnation als well as in sirius red staining. After parturition, the state of the myometrium recovered soon to the situation like it was before the pregnancy.

Based upon the results of other examinations, the influence of Relaxin of these changes has to be considered, because - among other things - Relaxin assists the increase of fibrocytes and also the collagene restoration. Most importantly it was found, that Relaxin in the blood level take a parallel course during pregnancy and the puerperium with the described quantitative changes of the collagene fibre types.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMOWITZ, A.A. u. F.L. HISAW (1944): Preparation, Biological Assays and Properties of Relaxin.
J. Endocrin. 34, 103

ABRAMSON, B., E. HURWITT, G. LESNICLE (1937): Surg. Gynec. Obstet. 65, 335, zit. in: Weiss, G., E.M. O'Byrne, G.G. Steinetz (1976): Relaxin: A Product of the Human Corpus Luteum of Pregnancy, Science, 194, 948-949

AFELE, S.'a, G.D. BRYANT-GREENWOOD, W.A. CHAMLEY u. E.M. DAX (1979): Plasma relaxin immunoactivity in the pig at parturition and during nuzzling and suckling.
J. Reprod. Fertil. 56, 451-457

ALBERT, A., W.L. MONEY u. M.X. ZARROW (1946): Preparation of Relaxin from Sow Corpora Lutea Residue.
J. Endocrin. 39, 270-272

ANDERSON, L.L., K.P. BLAND u. R.M. MELAMPY (1969): Recent Progm. Hormon Res. 25, 57-104, zit.in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe, G. Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 148

ANDERSON, L.L., J.J. FORD, J.B. PETERS, R.M. MELAMPY u. D.F. COX (1970): Relaxin activity in porcine corpora lutea during pregnancy and after hysterectomy.
Fed. Proc. 29, 705

ANDERSON, L.L., J.D. BAST u. R.M. MELAMPY (1973): Relaxin in ovarian tissue during different reproductive stages in the rat.
J. Endocrin. 59, 371-372

ANDERSON, L.L., J.J. FORD, R.M. MELAMPY u. D.F. COX (1973): Relaxin in porcine corpora lutea during pregnancy and after hysterectomy.
Amer. J. Physiol. 225, 1215

ANDERSON, M. (1974): Localization of Relaxin in the corpus luteum of the pregnant rat. Thesis PhD San Francisco Univ. of CA, zit. in: Dubois, M.P. (1978), Relaxin, a Male Hormone?, Cell. Tiss. Res. 187, 201-204

ANDERSON, M. J.A. LONG, T. HAYASHIDA (1975): Immunofluorescence studies in the localization of relaxin in the corpus luteum of the pregnant rat.
Biol. Reprod. 13, 499

ANDERSON L.L. (1979): Roles of Progesterone and Relaxin during Reproductive cycles in the pig.
AS - 49 4H, July 1979

ANDERSON, L.L., R. PEREZGROVAS, E.M. O'BYRNE, B.G. STEINETZ (1982): Biological actions of relaxin in pigs and beef cattle. In: B.G.Steinetz, Ch. Schwabe, G.Weiss, Relaxin: Structure, Functions, and Evolution, Annals of the Ney York Academy of Science, 380, 131-240

BEDARKAR, S., W.G. TURNELL, T.L. BLUNDELL u. C. SCHWABE (1977): Nature, 270, 449-451, zit.in: S.C.M. Kwok, W.A. Chamley and G.D. Bryant-Greenwood, High molekular weight forms of Relaxin in pregnant sow ovaries, Biochem. Biophys. Res. Commun. 82, 997-1005

BELT, W.D., L.F. CAVAZOS, L.L. ANDERSON (1970): Fine structure and progesterone levels in the corpus luteum of the pig during pregnancy and after hysterectomy.
Biol. Reprod. 2, 98

BELT, W.D., L.L. ANDERSON, L.F. CAVAZOS and R.M. MELAMPY (1971): Cytoplasmic Granules and Relaxin Levels in Porcine Corpora Lutea.
Endocrin. 89, 1

BIGAZZI, M., P. BRUNI, A. NARDI, F. PETRUCCI, G. POLLICINO, M. FRANCHININI, G. SCARSELLI, M. FARNARARO (1982): Human decidual Relaxin. In: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe, G.Weiss (eds.) Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 87-99

BLUNDELL, T.L., G.G. DODSON, D.C. HODGKIN u. D.A. MERCOLA (1972): Adv. Protein Chem. 26, 279-402; zit.in: Geiss, G., M.D. Facog, E. Milikin, M.S. O'Byrne, A. Hochmann, L.T. Goldsmith, I.R.A. Rifkin, B.G. Steinetz (1977), Secretion of Progesteron and Relaxin by the Human Corpus luteum at Midpregnancy and at Term; Obstet. a. Gynekol. 50, 679-681

BLUNDELL, T., T. MARCH (1979): Conformation and molecular biology of poypeptide hormones I. Insulin, insulin-like growth factor and relaxin. Elsevier North-Holland Biomedical Press, 51-54

BODSCH, W., u. H. STRUCK (1980): Immunoassay for the Peptide Hormone Relaxin. Fresenius Z. Anal. Chem. 301, 133-134

BOYD, S., J.Z. KENDALL, N. MENTO u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1981): Relaxin Immunoactivity in Plasma during the Reprodctuve Cycle of the Female Guinea Pig. Biol. Reprod. 24, 405-414

BRADDON, S.A. (1978): Stimulation of Ornithine Decarboxylase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 80, 75-80

BRADDON, S.A. (1978): Relaxin-Dependent Adenosin 3,5-Monophosphate Concentrations changes in the Mouse Pubic Symphysis. Endocrin. 102, 1292

BRADSHAW, J.M.C., S.J. DOWNING, A. MOFFATT, J.C. HINTON u. B.G. PORTER (1981): Demonstrations of some of the physiological properties of rat relaxin. J. Reprod. Fertil. 63, 145-153

BRAND, A. u. W.H.R. de JONG (1973): Qualitative and quantitative micromorphological investigations of the tertiary follicle population during the oestrus cycle in sheep. J. Reprod. Fertil. 33, 431

BRENNAN, D.M. u. M.X. ZARROW (1959): Endocrin. 64, 907, zit. in: Vasilenko P., E.H. Frieden, W.C. Adams (1980): Effect of Purified Relaxin on uterine Glycogen and Protein in the Rat. Proceedings of the Soc. for experim. biology and medicine 163, 245-248

BRYANT, G.D. (1972): The detection of relaxin in porcine, ovine and human plasma by Radioimmunoassay. Endocrin. 91, 113

BRYANT, G.D. (1973): Comment and discussion; in: Human Prolactin, ed. by J.L. Pasteels u. C. Robyn, 92, Excerpta Medica, Amsterdam

BRYANT, G.D., T. STELMASIAK, W. CHAMLEY u. R. HALE (1973): A radioimmunoassay of sheep and human relaxin. Acta Endocrinol. Suppl. 177, 102

BRYANT, G.D. u. T. STELMASIAK (1974): The specifity of a radioimmunoassay for Relaxin. Endocr. Res. Commun. 1, 415-433

BRYANT, G.D., M.E.A. PANTER u. T. STELMASIAK (1975): Immunoreactive relaxin in human serum during the menstrual cycle. J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 1065-1069

BRYANT, G.D. u. W.A. CHAMLEY (1976a): Plasma relaxin and prolactin immunoactivities in pregnancy and parturition in the ewe. J. Reprod. Fertil. 48, 201-204

BRYANT, G.D. u. W.A. CHAMLEY (1976b): Changes in relaxin and prolactin immunoactivities in ovine plasma following suckling. J. Reprod. Fertil. 46, 457-459

BRYANT-GREENWOOD, G.D. (1977): Radioimmunoassay of Relaxin; in: A Handbook of Radioimmunoassay; ed. by Abraham, G., 243-273, Marcel Dekker, Switzerland

BRYANT-GREENWOOD, G.D. u. F.C. GREENWOOD (1979): The specifity of radioimmunoassays for relaxin. J. Endocrin. 81, 239-247

BRYANT-GREENWOOD, G.D., R.JEFFREY, M.M. RALPH u. R.F. SEAMARK (1980): Relaxin Production by the Porcine Ovarian Graafian Follicle in vitro. Biology of Reproduction 23, 792-800

CAMERON, D.F., G.L. CORTON u. L.H. LARKIN (1982): Relaxin-like antigenicity in the armadillo prostate gland; in: Steinetz, B.G, Ch. Schwabe, G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Science 380, 231-240

CARPENTER, L.S. u. L.L. ANDERSON (1979): Fed. Proc. 38, 1126, Abstr. 4748, zit.in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Science 380, 132

CASSANO, F., R. CHISCI u. C. TARANTINO (1952): Folia Endocrinol. 5,1 u. 63, zit. in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe, G. Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 87

CASTEN, C.G. u. R.J. BOUCEK (1958): Use of Relaxin in the Treatment of Scleroderma. J. amer. med. Ass. 166, 319-324

CHAMLEY, W.A., T. STELMASIAK u. G.D. BRYANT (1975): Plasma relaxin immunoactivity during the oestrus cycle of the ewe. J. Reprod. Fertil. 45, 455-461

CHAMLEY, W.A. (1977): Relaxins biological actions. 10th Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduciton, Austin, TX, USA, Abstract, 63

CHEAH, S.H. u. O.B. SHERWOOD (1980): Target Tissues for Relaxin in the Rat: Tissue Distribution of injected ^{125}I-Labeled Relaxin and Tissue Changes in Adenosine 3'5'-Monophosphate Levels after in vitro Relaxin Incubation.
Endocr. 106, 1203

CHEAH, S.H. u. O.B. SHERWOOD (1981): Effects of Relaxin on in vivo Uterin Contrations in Conscious and Unrestrained Estrogen-Treated and Steroid-untreated Ovariectomized Rats.
Endocr. 109, 2076-2083

CHIHAL, H.J. u. L.L. ESPEY (1973): Utilization of the relaxed symphysis pubis of guinea pigs for clues to the mechanism of ovulation.
Endocr. 91, 1441

COHEN, H. (1963): Relaxin: Studies dealing with isolation, purification, and characterization.
Transactions of the New York Academy of Science 25, 313-330

CORTEEL, M., M. LEMON, M.P. DUBOIS (1977): Evolution de la réaction immunocytologique du corps jaune de truie au cours de la gestation.
J. Physiol. (Paris), 73, (Abstr.), 63A-64A

CORVOL, M.T., C.J. MALEMUD u. L. SOKOLOFF (1972): Pituitary growth-promoting factor for articular chondrocytes in monolayer culture.
Endocr. 90, 262-271

CRISP, T.M., B.A. DESSOUKY, F.R. DENYS (1970): Amer. J. Anat. 127, 37; zit.in: Weiss, G., E.M.O.'Byrne, B.G. Steinetz (1976): Relaxin: A Product of the Human Corpus Luteum of Pregnancy; Science, 194, 948-949

CULLEN, B.M. u. R.D. HARKNESS (1960): The effects of hormones on the physical properties and collagen content of the rat's uterine cervix.
J. Physiol. (London) 152, 419

CULLEN, B.M. u. R.D. HARKNESS (1964): Effects of ovariectomy and of hormones on collagenous framework of the uterus. Amer. J. Physiol. 206, 621

DALLENBACH, F.B., G. DALLENBACH-HELLWEG (1964): Immunologische Untersuchungen der Lokalisation des Relaxins in menschlicher Placenta und Dezidua.
Virchows Arch. path. Anat. 337, 301-316

DEWAR, A.D., K. HALL, W.H. NEWTON (1946): Potentiation of the vaginal response to oestrone by the "relaxin" fraction of pregnant rabbit serum.
J. Physiol. (London) 105, 37P-38P

DIEHL, J.R., R.A. GODKE, D.B. KILLIAN u. B.N. DAY (1974): Induction of parturition in swine with prostaglandin $F_2\alpha$.
J. anim. Sci. 38, 1229

DIEHL, J.R. u. B.N. DAY (1974): J. anim. Sci. 39, 392; zit. in: Sherwood, O.D., C.C. Chang, G.W. Bevier, J.R. Diehl u. P.J. Dziuk (1975): Relaxin Concentrations in Pig Plasma Following the Administration of Prostaglandin $F_2\alpha$ during Late Pregnancy, Endocrin. 98, 875-879

DOWNING S.J., S.J. SYE, B.M.C. BRADSHAW u. D.G. PORTER (2978): Rat myometrial activity in vivo: effects of oestradiol-17ß and progesterone in relation to the concentrations of cytoplasmatic progesterone receptors.
J. Endocrin. 78, 103-117

DOWNING, S.J., J.M.C. BRADSHAW u. D.G. PORTER (1980): Relaxin improves the co-ordination of rat myometrial activity in vivo.
Biol. Reprod. 23, 899-903

DUBOIS, M.P. u. J.L. DACHEUX (1978): Relaxin, a Male Hormon? Cell. Tiss. Res. 187, 201-214

EGGEE, C.J. u. A.E. DRACY (1966): Histological Study of effects of relaxin on the bovine cervix. J. Dairy Sci. 49, 1053

ELDRIDGE, R.K., u. P.A. FIELDS (19): Human Placental Relaxin: a Rapid Isolation Technique using Octadecyl silica. Biology of Reprod. 26, Suppl. No. 1

ERB, R.R., W.R. GOMES, R.D. RANDELL V.L. ESTERGREEN jr. u. O.L. FROST (1968): Effect of ovariectomy on concentration of progesterone in blood plasma and urinary estrogen excretion rate in the pregnant bovine. J. Dairy Sci. 51, 420

ESSIG, M., C. SCHOENFELD, R. D'ELETTO, R. AMELAR, L. DUBIN, B.G. STEINETZ, E.M. O'BYRNE u. G. WEISS (1982): Relaxin in Human Seminal Plasma; in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the Ney York Academy of Sciences, 380, 224-230

ESTERGREEN, V.L. jr., D.L. FROST, W.R. GOMES, R.E. ERB u. J.F. BULLARD (1967): The effect of ovariectomy on pregnancy maintenance and parturition in dairy cows. J. Dairy Sci. 50, 1293

FAINSTAT, T. (1962): Hormonal basis for collagen bundle generation in uterine stroma.Extracellular studies of uterus. Endocr. 71, 878-887

FEVOLD, H.L., F.L. HISAW u. R.K. MEYER (1930): Isolation of the relaxitive hormone on the corpus luteum. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 27, 604-606

FEVOLD, H.L., F.L. HISAW u. R.K. MEYER (1930): The Relaxitive Hormone of the Corpus Luteum, Its Purification and Concentration. J. Amer. chem. Soc. 52, 3340-3348

FIELDS, P.A., L.H. LARKIN (1979): Isolation of rat relaxin. Anat. Res. 193 , 537 (Abstract)

FIELDS, M.J., P.A. FIELDS, A. CASTRO-HERNANDEZ u. L.H. LARKIN (1980): Evidence for Relaxin in Corpora Lutea of Late Pregnant Cows. Endocr. 107, 869-876

FIELDS, M.J., P.A. FIELDS u. L.H. LARKIN (1980b): Chemistry of Bovine Relaxin; in: Anderson, R.R. (ed), Relaxin, Proc. 15th Midwest Conference on Endocrinology and Metabolism. Plenum Press, New York (in press)

FIELDS, M.J. u. L.H. Larkin (1981): zit.in: R.K. Eldridge u. P.A.Fields, (1982): Human Placental Relaxin: A Rapid Isolation Technique using Octadecylisca. Biol. of Reprod. 26, Suppl. No. 1

FIELDS, P.A., L.H. LARKIN u. R.J. PARDO (1982): Purification of Relaxin from the Placenta of the Rabbit; in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function and Evolution, Annals of the New York Academy of Science, 380, 75-86

FOLSOME, E.C., T. HARAMI, S.R. LAVIETES, G.M. MASELL (1956): Clinical evaluation of relaxin. Obstet. and Gynec. 8, 536-544

FRIEDEN, E.H., F.L. HISAW (1951): The mechanism of Symphyseal Relaxation. The Distribution of Reducing Groups, Hexoseamine and Proteins in Symphyses of Normal and Relaxed Guinea Pigs. Endocr. 48, 88-97

FRIEDEN, E.H. u. F.L. HISAW (1953): The biochemistry of relaxin. Recent Progress in Hormone Research 8, 333-378

FRIEDEN, E.H. u. A.S. MARTIN (1954): Uptake of glycine I-C^{14} by connective tissue I. Effects of estrogen and relaxin. J. biol. Chem. 207, 133-142

FRIEDEN, E.H., M.W. NOALL, A. de FLORIDA (1956): Non-steroid ovarian hormones. Fractionation of relaxin-containing extracts on oxidized cellulose Dowex 50. J.biol. Chem. 222, 616-620

FRIEDEN, E.H. (1958)): Biochemistry of nonsteroidal ovarian hormones. Ann.N.Y. Acad. Sci. 75, 931

FRIEDEN, E.H. (1963): Purification and electrophoretic properties of relaxin preparations. Transactions of the New York Academy of Science 25, 331-336

FRIEDEN, E.H. u. Y. LI-AN (1977): Evidence for a "Pro-relaxin" in Porcine Relaxin Concentrates. Proc. Soc. Experim. Biol. Med. 154, 407-411

FRIEDEN, E.H., L.-H.C. WU u. A.B. RAWITCH (1979): Isolation and characterization of multiple peptides with relaxin activity. Fed. Proc. 38, 636

FRIEDEN, E.H., A.B. RAWITCH, L.-H.C. WU u. S.-W. C.CHEN (1980): The isolation of two Proline-containing Relaxin Species from a Porcine Relaxin Concentrate. Proc. Soc. Experim. Biol. Med. 163, 521-527

FRIEDEN, E.H., P. VASILENKO u. W.C. ADAMS (1982): Effect of porcine relaxin in cycling and pregnant rats; in: Steinetz, B.G., Sh. Schwabe u. G.Weiss (ed.), Relaxin: Structure, Function and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 174-177

GAST, M.J. (1982): Studies on luteal generation and processing of the high molecular weight relaxin precursor; in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 111-125

GRAHAM, E.F. (1952): Some mechanical and hormonal methods of dilating the bovine cervix.
Thesis, South Dakota State University, Brookings

GRAHAM, E.F. u. A.E. DRACY (1953): The effect of relaxin and mechanical dilatation on the bovine cervix.
J. Dairy Sci. 36, 772-777

GRISS, G., J. KECK, R. ENGELHORN u. H. TUPPY (1967): The isolation and purification of an ovarian polypeptide with uterine relaxin activity.
Biochem. Biophys. Acta, 140-145

HALL, K. u. W.H. NEWTON (1946a): J. Physiol. 104, 336, zit. in: Hall, K., (1947): The effects of pregnancy and relaxin on the histology of the pubic symphysis in the mouse, J. Endocrin. 5, 174

HALL, K. (1947): The effects of pregnancy and relaxin on the histologiy of the pubic symphysis in the mouse.
J. Endocrin. 5, 174

HALL, K. (1950): The effect of oestrone and progesterone on the histological structure of the symphysis pubis of the castrated female mouse.
J. Endocrin. 7, 54

HALL, K. (1956): An evaluation of the roles of estrogen, progesterone and relaxin in producing relaxation of the symphysis pubis of the ovariectomized mouse using the technique of metachrome staining with toluidine blue.
J. Endocrin. 13, 384-392

HALL, K. (1960): Relaxin: a review.
J. Reprod. Fertil. 1, 368

HARKNESS, R.D. u. B.E. MORALEE (1956): The time course and route of loss of collagen from the rat's uterus during post partum in solution.
J. Physiol. (London) 132, 502

HARKNESS, J.R. and R.R. ANDERSON (1975): Effects of relaxin on mammary gland growth and lactation in the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 148, 933

HENRICHS, D.M. u. D.L. HANDLIN (1974): Theriogenology 1, 7, zit.in: Sherwood, O.D., C.C. Chang, G.W. Bevier, J.R. Diehl u. P.J. Dzink (1975): Relaxin Concentrations in Pig Plasma Following the Adminstration of Prostaglandin F_2 during Late Pregnancy, Endocr. 98, 875-879

HISAW, F.L. (1926): Experimental relaxation of the pubic ligament of the guinea pig.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 23, 661

HISAW, F.L. (1929): The Corpus Luteum Hormone.
Physiol. Zool. 2, 59-79

HISAW, F.L., M.X. ZARROW, W.L. MONEY, R.V.N. TALMAGE, A.A. ABRAMOWITZ (1944): Importance of the female reproductive tract in the formation of relaxin.
Endocr. 34, 122-134

HISAW, F.L., M.X. ZARROW (1948): Relaxin in the ovary of the domestic sow.
Proc. Soc. Exp. Biol. 69, 395-398

HISAW, F.L. u. M.X. ZARROW (1950): The physiology of Relaxin.
Vitams. Horm. 8, 151-178

HOCHMANN, J., G. WEISS, B.G. STEINETZ, E.M. O'BYRNE (1978): Serum relaxin concentrations in prostaglandin - and oxytocin-induced labor in women.
Amer. J. Obstet. Gynec. 130, 473-474

ISAACS, N., J.R. NIALL, H. BRYANT-GREENWOOD, G. DODSON, G. EVANS u. A.C.T. NORTH (1978): Relaxin and its structural relationship to Insulin.
Nature (London) 271, 278-281

JAMES, R., H. NIALE, S. KWOKE u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1977): Primary structure of porcine relaxin/: homology with insulin and related growth factors.
Nature 267, 544-546

JEFFREY, J.J., R.J. COFFEY, A.Z. EISEN (1971b): Studies on uterine collagenase in tissue cultrue II. Effect of steroid hormones on enzyme production.
Biochemica Biophysica Acta 252, 143-150

JUNQUEIRA, L.C.U., W. COSSERMELLI, R. BRENTANI (1978): Differential staining of collagens type I, II and III by Sirius Red and polarization microscopy.
Arch. Histol. J. pn 41, 267-274

JUNQUEIRA, L.C.U., G.S. MONTES u. E.M. SANCHEZ (1982): The Influence of Tissue Section Thickness on the Study of Collagen by the Picrosirius-Polarization Method.
Histochemistry 74, 153-156

KAO, K.J.T., W.M. ARNETT, T.H. McGAVACK (1969): Effect of endometrial phase, ovariectomy, östradiol and progesterone on uterine protocollagen hydroxylase.
Endocr. 85, 1057-1061

KELLY, J.V. u. N. POSSE (1956): The hormone relaxin in labor.
Obstet. Gynecol. 8, 531

KELLY, J.V. (1959): Effects of relaxin on the non-pregnant and pregnant uterus.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 998

KENDALL, J.Z., G.J.R. CHALLIS, I.C. HART, C.T. JONES, M.D. MITCHELL, J.W.K.RITCHIE, J.S. ROBINSON u. G.D. THORBURN (1977): Steroid and prostaglandin concentration in plasma of pregnant ewes during infusion of adrenocorticotropins or dexamethasone to intact and hypophysectimized foetuses. J. Endocrin. 75, 59-71

KENDALL, J.Z., C.G. PLOPPER u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1978): Ultrastructural immunoperoxidase demonstration of relaxin in corpora lutea from a pregnant sow. Biol. Reprod. 18, 94-98

KENDALL, J.Z., G.E. RICHARDS, Li-N. SHIH, T.S. FARRIS (1982): Plasma relaxin concentrations in the pig during the periparturient period: association with prolactin, estrogen and progesterone concentrations. Theriogenology 17, 677-687

KERIN, J., R.F. SEAMARK u. G.D. BRYANT (1978): Relaxin: A product of the human Graffian follicle? in: Functional Morpholgy of the ovary, University of Glasgow, Abstr. 22,

KERTILES, L.P. u. L.L. ANDERSON (1979): Effect of Relaxin on cervical dilatation, parturition and lactation in the pig. Biol. of Repr. 21, 57-68

KNOX, F.S. u. D.R. GRIFFITH (1970): Effects of ovarian hormones upon milk yield in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 135

KOOB, T.J., J.P. CALLARD (1982): Relaxin: Speculations on its physiological importance in some nonmammalian species, in: Steinetz B.G., Ch. Schwabe u. G.Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 163-173

KRANTZ, J.C., H.H. BRYANT u. J.C. CARR (1950): The action of aqueous corpus luteum extract upon uterine activity. Surg. Gynec. Obstet.90, 372-375

KROC, R., B.G. STEINETZ u. V.L. BEACH (1959): The effect of estrogens, progestens, and relaxin in pregnant and non-pregnant laboratory rodents. Annals of the New York Academy of Science 75, 942-980

KROC, R.L. (1982): Relaxin - a perspective or personal anecdotal recollections, in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G.Weiss, Relaxin: Structure, Funciton, and Evulution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 1-5

KRÖLLING, O., u. H. GRAU (1960): Lehrbuch der Histologie und vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Haustiere. Paul Parey Verlag,Berlin und Hamburg, 376-377

KRUIP, Th.A.M., M.A.M. TAVERNE u. Th. v. BENEDEN (1976): Demonstration of relaxin in the ovary of pregnant sheep by immunofluorescence. VIIIth International Congress on Animal Reproduction and Artificial Insemination, Krakow, 142-145

KWOK, S.C.M., J.P. McMURTRY u. G.D. BRYANT (1975): Proc. 3rd. International Symposium on Growth Hormone and Related Peptides, Milan, Excepta Medica Amsterdam, 414-421, zit.in: Kwok, S.C.M., W.A. Chamley u. G.D. Bryant-Greenwood (1978): High molecular weight forms of relaxin in pregnant sow ovaries, Biochem. Biophys. Res. Communic. 82, 997-1005

KWOK, S.C.M., W.A. CHAMLEY u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1978): High molecular weight forms of relaxin in pregnant sow ovaries. Biochem. Biophys. Res. Communic. 82, 997-1005

LARKIN, L.H. (1974): Bioassay of rat metrial gland extracts for relaxin using the mouse interpubic ligament technique. Endocrin. 94, 567-570

LARKIN, L.H., P.A. FIELDS u. R.M. OLIVER (1977): Production of antisera against electrophoretically seperated relaxin and immunofluorescent localization of relaxin in the porcine corpus luteum. Endocrin. 101, 679

LEONARD, S.L. u. H.P. SCHANE (1965): Endocrin. 77, 209, zit. in: Vasilenko P., E.H. Frieden u. W.C. Adams (1980): Effect of purified relaxin on uterine glycogen and protein in the rat, Proc. Soc. Experim. Biol. Med. 163, 245-248

LESMEISTER, J.L. (1975): Hormonal effects of Pelvic Development and Calving Difficulty in Beef Cattle. PhD Thesis University of Nebraska, Lincoln

LINCK, G., C. OUDET u. A. PETROVIC (1975): Multiplications des differents variétés cellulaires de la symphyse pubienne de souris au cours de la croissance et de la première gestation: étude radiographique à l'aide de la thymidine tritée. Bull. Ass. Anat. 59, 467-472

LOUMAYE, E., B. TEUWISSEN u. K. THOMAS (1978): Characterization of Relaxin Radioimmunoassay using Bolton-Hunter Reagent. Gynecol. obstet. Invest. 9, 262-267

LOUMAYE, E., S. de COOMAN u. K. THOMAS (1980): Immunoreactive relaxin-like substance in human seminal plasma. J. Clin. Endocrin. Metab. 50, 1142-1143

MAC LENNAU, A.H., R.C. GREEN, G.D. BRYANT-GREENWOOD, u. R.F. SEAMARK (1980): Ripening of the human cervix and induction of labour with purified porcine relaxin. Lancet i, 220-223

MAILLOT, K.von, B.Z. ZIMMERMANN (1976): The solubility of collagen of the uterine cervix during pregnancy and labor. Arch. Gynäk. 220, 275-280

MAILLOT, K. von, M. WEISS, M. NAGELSCHMIDT, H. STRUCK (1977): Muttermundöffnung und Relaxin. Arch. Gynäk. 223, 323-331

MAILLOT, K. von (1981): Biochemische Grundlagen der Muttermundsöffnung: Veränderung im Bindegewebe der Cervix uteri während Schwangerschaft und Geburt, in: Hepp, H. u. B. Schüssler (ed.) Prostaglandine in Gynäkologie und Geburtshilfe, 33-40, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York

MARTIN, G.J. u. U. SCHOENBACH (1958): Historical aspects of relaxin.
Ann. NY. Acad. Sci. 75, 923

MARTIN, G.J. u. U. SCHOENBACH (1959): Ann. NY Acad. Sci. 75, 923-930, zit. in: Braddon, S.A. (1978): Stimulation of Ornithine Decarboxylase by Relaxin, Biochem. Biophys. Res. Communic. 80, 75-80

MASUDA, H., L.L. ANDERSON, D.M. HENRICKS u. M. MELAMPY (1967): Endocr. 80, 240-246, zit. in: Steinetz, B.G.,Ch. Schwabe, G.Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 132

MATSUMOTO, D. u. W.A. CHAMLEY (1980): Identifications of Relaxins in Porcine Follicular Fluid and in the Ovary of the Immature sow.
J. Reprod. Fertil. 58, 369-375

McDONALD, L.E., S.H. McNUTT u. R.E. NICHOLS (1954): Retained placenta; experimental production and prevention.
Amer. J. Vet. Res. 15, 22

McDONALD, J.K. u. Ch. SCHWABE (1982): Relaxin-induced elevations of cathepsin B and dipeptidyl peptidase I in the mouse pubic symphysis, with localization by fluorescence enzyme histochemistry, in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss (ed.), Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences, 380, 178-186

McMURTRY, J., S. KWOK u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1978): Target tissue for relaxin identified in vitro with ^{125}I-labeled porcine relaxin.
J. Reprod. Fertil. 53, 209-216

McMURTRY, J.P. (1980): Characterization of the building of ^{125}V-labeled succinylated porcine relaxin to human and mouse fibroblasts.
J. Reprod. Fertil. 58, 43-49

MERCADO-SIMMEN, R.C., G.D. BRYANT-GREENWOOD u. F.C. GREENWOOD (1980): Characterization of the binding of ^{125}I-relaxin to rat uterus.
J. biol. Chem. 255, 3617-3622

MERCADO-SIMMEN, R.C., B. GODDWIN, M.S. UENO, S.Y. YAMAMOTO u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1982): Relaxin Receptors in the Myometrium and Cervix of the Pig.
Biol. Reprod. 26, 120-128

MERCADO-SIMMEN, R.C., G.D. BRYANT-GREENWOOD u. F.C. GREENWOOD (1981): Relaxin receptor in the rat myometrium: Regulation by estrogen and relaxin.
Endocrin. in press, zit. in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Stucture, Function, and Evolution, Annals of the Ney York Academy of Sciences, 380, 104

MORRIONE, T.G. u. S. SEIFTER (1962): J. exp. Med. 115, 357, zit. in: J.F. Woessner, jun. u. T.H. Brewer (1963): Formation and Breakdown of Collagen and Elastin in the Human Uterus during Pregnancy and Post-Partum Involution, Biochem. J. 89, 75

NAGAO, R. u. G.D. BRYANT-GREENWOOD (1981): Evidence for a uterine relaxin of the guinea pig, in: G.D. Bryant-Greenwood, H.D. Niall u. F.C. Greenwood (ed.),

NELLOR, J.E., R.W. DANIELS, J.A. HOEFER, B.E. WIEDT u. W.R. Dukelow (1975): Influence of induced delayed parturition on fetal survival in pigs.
Theriogenology 23,

NISHIKORI, K., N.W. WEISBRODT, O.D. SHERWOOD u. B.M. SANBORN (1982): Relaxin alters rat uterine myosin light chain phosphorylation and related enzymatic activities.
Endocrin. 111, 1745-1745

O'BYRNE, E.M., W.K. SAWYER, M.C. BUTLER u. B.G. STEINETZ (1976): Serum Immunoreactive Relaxin and Softening of the Uterine Cervix in Pregnant Hamsters.
Endocrin. 99, 1333-1335

O'BYRNE, E.M. u. B.G. STEINETZ (1976): Radioimmunoassay of relaxin in sera of various species using an antiserum to porcine relaxin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 152, 272-276

O'BYRNE, E.M., B.T. CARRIER, L. SORENSEN, A. SEGALOFF, Ch. SCHWABE u. B.G. STEINETZ (1978): Plasma immunoreactive relaxin levels in pregnant and non-pregnant women.
J. clin. Endocrin. Metab. 47, 1106

O'BYRNE, E.M., J.F. FLITCRAFT, W.K. SAWYER, J. HOCHMANN, G. WEISS u. B.G. STEINETZ (1978): Relaxin bioactivity and immunoactivity in human corpora lutea.
Endocrin. 102, 1641

O'BYRNE, E.M., S. BRINDLE, J. QUINTAVALLA, Ch. STRAWINSKI, M. TABACHNIK u. B.G. STEINETZ (1982): Tissue distribution of injected ^{125}V-labeled porcine relaxin: organ uptake, whole-body autoradiography, and renal concentration of radiometabolites, in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 187-197

OLEFSKY, J.M., M. SAEKOW u. R.L. KROC (1982): Potentiation of insulin binding and insulin action by purified porcine relaxin, in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of th New York Academy of Science 380, 200-216

OLIVER, R.M., P.A. FIELDS u. L.H. LARKIN (1978): Separation of Relaxin Activities in Extracts of Ovaries of Pregnant Sows by Polyacrylamide Gel Elektrophoresis.
J. Endocrin. 76, 517-525

PARDO, R., L.H. LARKIN u. P.A. FIELDS (1980): Immunocytochemical localization of relaxin in endometrial glands of the pregnant guinea pig.
Endocrin. 107, 2110-2112

PEREZGROVAS, R. u. L.L. ANDERSSON (1982): Effect of Porcine Relaxin on Cervical Dilatation, Pelvic area und Parturition in Beef Heifers.
Biol. Reprod. 26, 765-776

PERL, E. u. H.R. CATCHPOLE (1950): Changes induced in the connective tissue of the pubic symphysis of the guinea pig with estrogen and relaxin.
Arch. Path. 50, 233

PORTER, D.G. (1972): Myometrium of the pregnant guinea pig; the probable importance of relaxin.
Biol. Reprod. 7, 458

PORTER, D.G. u. S.J. DOWNING (1978): Evidence that a humoral factor possessing relaxin-like activity is responsible for uterine quiescence in the late pregnant rat.
J. Reprod. Fertil. 52, 95-102

PORTER, D.G. (1979a): Relaxin; old hormone, new prospect.
Oxford Rev. Reprod. Biol. 1, 1-57

PORTER, D.G. (1979): The myometrium and the relaxin enigma.
Anim. Reprod. Sci. 2, 77-96

PORTER, D.G., S.J. DOWNING u.J.M.C. BRADSHAW (1979): Relaxin inhibits spontaneus and prostaglandin-driven myometrial activity in anaesthetized rats.
J. Endocrin. 83, 183-192

PORTER, D.G., S.J. LYE, J.M.C. BRADSHAW u. J.Z. KENDALL (1981): Relaxin inhibits myometrial activity in the ovariectomized non-pregnant ewe.
J. Reprod. Fertil. 61, 409-414

PORTER, D.G. (1981): Relaxin and Cervical Softening: a review, in: Anderson, A.M. u. D.A. Ellwood (ed.), In the Cervix in Pregnancy and Labour, 85-99, Churchill/Livingstone, Edinburgh

QUAGLIARELLO, J., N. SZLACHTER, B.G. STEINETZ, L.T. GOLDSMITH, G. WEISS (1979): Serial relaxin concentrations in human pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 135, 43-44

RAMACHANDRAN, G.N. and A.H. REDDI (1976): Biochemistry of Collagen; Plenum Press, New York, London

RICE, L.E. (1969): Dystocia in Cattle.
Thesis, Colorado State University, Fort Collins.

RICE, L.E. u. J.N. WIETBANK (1972): Factors affecting dystocia in beef heifers. J. amer. vet. med. Ass. 161, 1348

ROBERTSON u. KING (1974): J. Reprod. Fert. 40, 133-140; zit. in: Anderson, L.L. (1979): Roles of Progesterone and Relaxin during Reproductive Cycles in the pig, AS 49, 4H

ROMEIS, B. (1968): Mikroskopische Technik.
R. Oldenburg Verlag, München, Wien

SALVADOR, R.A., TSAI, J. (1973b): Collagen proline hydroxylase activity in the uterus of the rat during rapid collagen synthesis in vivo.
Arch. Biochem. Biophys. 154, 583-92

SANBORN, B.M., N.W. WEISBRODT u. O.D. SHERWOOD (1981): Evidence Against an Obligatory Role for Catecholamine Release or Prostacyclin Synthesis in the Effects of Relaxin on the Rat Uterus.
Biol. of Reprod. 24, 987-992

SANBORN, B.M. u. O.D. SHERWOOD (1981): Effect of relaxin on bound cAMP in rat uterus.
Endocrin. Res. Commun. 8, 179-192

SCHWABE, C., J.K. McDonald (1976): Primary structure of the A chain of porcine relaxin.
Biochem. biophys. Res. Commun. 70, 397-405

SCHWABE, C., J.K. McDONALD (1977): Biochem. Biophys. Res. Commun. 74, 1501-1504, zit.in: Schwabe, Ch. u. S.J. Harmon (1978): A comparative circular dichroism study of relaxin and insulin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 84, 374-380

SCHWABE, C., J.K. McDONALD, B.G. STEINETZ (1977): Primary structure of the B chain of porcine relaxin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 75, 503-510

SCHWABE, Ch. u. J.K. McDONALD (1977): Relaxin: A Disulfide Homolog of Insulin.
Science 197, 914-915

SCHWABE, Ch. u. S.J. HARMON (1978): A comparative Cirular Dichroism study of Relaxin and Insulin.
Biochem. Biophys. Res. Communic. 84, 374-380

SCHWABE, Ch., B. STEINETZ, G. WEISS, A. SEGALOFF, J.K McDONALD, E. O'BYRNE, J. HOCHMANN, B. CARIERP, L. GOLDSMITH (1978): Relaxin.
Recent Progr. Hormone Res. 34, 123

SCHWALM, H., K. CRETIUS (1958): Über den Gehalt der menschlichen Uterusmuskulatur an kontraktilen Proteinen, an wasserlöslichen Proteinen und an Stromaeiweiß.
Arch. Gynäk. 191, 271-282

SHERWOOD, O.D. u. E.M. O'BYRNE (1974): Purification and characterization of porcine relaxin.
Archs. rats. Archs. Biochem. Biophys. 46, 221-231

SHERWOOD, O.D. u. E.M. O'BYRNE (1974): Purification and characterization of porcine relaxin.
Arch. Biochem. Biophys. 160, 185-196

SHERWOOD, O.D., K.R. ROSENTRETER u. M.L. BIRKHEIMER (1975): Development of a Radioimmunoassay for Porcine Relaxin using ^{125}I-Labeled Polytyrosyl-Relaxin.
Endocr. 96, 1106

SHERWOOD, O.D., C.C. CHANG, G.W. BEVIER u. P.J. DZIUK (1975): Radioimmunoassay of Plasma Relaxin Levels throughout Pregnancy and at Parturition in the Pig.
Endocr. 97, 834-837

SHERWOOD, O.D., C.C. CHANG, G.W. BEVIER, J.R. DIEHL u. P.J. DZIUK (1976): Relaxin Concentration in Pig Plasma Following the Administration of Prostaglandin $F_2\alpha$ during Late Pregnancy.
Endocr. 98, 875

SHERWOOD, O.D., M.E. WILSON, C.A. EDGERTON u. C.C. CHANG (1978): Serum Relaxin Concentrations in Pigs with Parturition Delayed by Progesterone Adminsitration. Endocr. 102, 471

SHERWOOD, O.D. u. V.E. CRNEKOVIC (1979): Purification and Characterization of Rat Relaxin. Endocr. 104, 886

SHERWOOD, O.D. u. V.E. CRNEKOVIC (1979): Development of a Homologous Radioimmunoassay for Rat Relaxin. Endocr. 104, 893-897

SHERWOOD, O.D., V.E. CRNEKOVIC, W.L. GORDON u. J.E. RUTHERFORD (1980): Endocr. 107, 691-698, zit.in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 176

SMITH, J.S. u. A.V. NALBANDOV (1958): Am. J. Vet. Res. 19, 15-18, zit.in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 149

SMITH, T.C. (1954): The action of relaxin on mammary gland growth in the rat. Endocr. 54, 59

SOBEL, A. (1953): The Collagen and hexosamine content of skin of normal and experimentally treated rats. Archs. Biochem. Biophys. 46, 221-231

STEINETZ, B.G., V.L. BEACH, R.P. BLYE u. R.L. KROC (1957): Changes in the composition of the rat uterus following a single injection of relaxin. Endocr. 61, 287-292

STEINETZ, B.G., V.L. BEACH u. R.L. KROC (1959): Theriogenology of relaxin in laboratory animals, in: Lloyd, C.H.(ed.), Recent Progress in the Endocrinology of Reproduction, 389, Academic Press, N.Y.

STEINETZ, B.G., V.L. BEACH, R.L. KROC, N.R. STASILLI, R.E. NUSSBAUM, P.G. NEMITH, R.K. DUN (1960): Bioassay of relaxin using a reference standard: a simple and reliable method utilizing direct measurement of interpubic ligament formation in mice. Endocr. 67, 102

STEINETZ, B.G., J.P. MANNING, M. BUTLER u. V. BEACH (1965): Relationships of growth hormone, steroids and relaxin in the transformation of pubic joint cartilage to ligament in hypophysektomized mice. Endocr. 76, 876

STEINETZ, B.G., M.C. BUTLER, W.K. SAWYER u. E.M. O'BYRNE (1976): Effects of relaxin on early pregnancy in rats. Proc. Soc. Experim. Biol. Med. 152, 419-422

STEINETZ, B.G., E.M. O'BYRNE u. R.L. KROC (1980): The role of relaxin in cervical softening during pregnancy in mammals, in: Stubblefield, P.G. u. F. Naftolin (ed.), The Biology of Cervical Dilatation, 157-177, Raven Press, New York

STEINETZ, B.G., E.M. O'BYRNE, G. WEISS u. C. SCHWABE (1981): Bioassay methods for relaxin: Uses and pitfalls, in: Anderson, R.R. (ed.), Relaxin Proceedings of the 15th Midwest Conference on Endocrinology and Metabolism, Pergamon Press, New York, in press

STEINETZ, B.G., Sh. SCHWABE u. G. WEISS (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution. Annals of the New York Academy of Science 380

STEINETZ , B.G., G.D BRYANT-GREENWOOD, B. FERNHOLM, M.J. FIELDS, E. FRIEDEN, M.GAST, F.C. GREENWOOD, L. LARKIN, J.K. McDONALD, H.D. NIALL, E. O'BYRNE, J. M. OLEFSKY, A. SEGALOFF u. G. WEISS (1982): Specificity and reliability of radioimmunoassays, radioreceptor assays and bioassays: round table discussion summery, in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 51-59

STEWART, D.R. u. G.H. STABENFELDT (1982): Plasma relaxin activity in the pregnant cat.
Biology of Reprod. 26, Suppl. No. 1

STONE, M.L., M. ZUCKERMANN (1958): Relaxin - a critical evaluation.
Amer. J. Obstet. Gynec. 76, 544-552

STRAUSS, G. (1969): Histoplanimetrische Untersuchungen am menschlichen Uterus.
Arch. Gynäk. 207, 572-600

STRUCK, H. (1968): Wirkungen und Wirkungsmechanismus des Relaxins.
Habilitationsschrift, Med. Fakultät Universität Köln

STRUCK, H. (1972): Untersuchungen über Reinigung, Bestimmung und Wirkung des Relaxins.
Forschungsbericht Nr. 2304 des Landes Nordrhein-Westfalen, Westdeutscher Verlag, Opladen

SWIGERT, R.H., C.E. WAGNER, G.H. HERBENER u. W.B. OTHINSON (1962): Endocr. 70, 600, zit.in: Vasilenko, P. et al. (1980): Effect of Purified Relaxin on Uterine Glycogen and Protein in the Rat, Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 163, 245-248

SZLACHTER,B.N.(1980): Myometrial inhibiting activity of relaxin containing extracts of human corpora lutea of pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 136, 584-586

SZLACHTER, B.N., J. QUAGLIARELLO, R. JEWELEWICZ, R. OSATHANONDH, W.N. SPELLACY u. G. WEISS (1982): Relaxin in Normal and Pathogenic Pregnancies.
Obstet. Gynec. 59, 167

TALMAGE, R.V. (1947): Changes Produced in the Symphysis Pubis of the Guinea Pig by the Sex Steroids and Relaxin.
Anat. Rec. 99, 91-107

TALMAGE; R.V. (1964): Histological effects of estradiol, progesterone and relaxin on the symphysis pubis of the guinea pig.
Anat. Rec. 96, 528-529

TANABE, T.Y. (1970): The role of progesterone during pregnancy in dairy cows.
Penn. Agri. Expt. Sta. Bull. 774,

THOMAS, K., E. LOUMAYE u. J. FERIN (1980): Relaxin in Non-Pregnant Women during Ovarian Stimulation.
Gyne. Obstet. Invest. 11, 75-80

THOMAS, K., E. LOUMAYE u. J. DONNEZ (1982): Immunoreactive relaxin in the peritoneal fluid during spontaneus menstrual cycle in women, in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss, Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 126-130

VASILENKO, P., E.H. FRIEDEN u. W.C. ADAMS (1979): Effect of Purified Relaxin on Uterine Glycogen in the rat.
Fed. Proc. 38, 1126

VASILENKO, P., E.H. FRIEDEN u. W.C. ADAMS (1980): Effect of Purified Relaxin on Uterin Glycogen and Protein in the Rat.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 163, 245-248

WADA, H. u. M. YUHARA (1955): Studies on relaxin in ruminants. I. Relaxin content in the blood serum of pregnant and post partum dairy cows.
Jap. J. Zootech. Sci. 26, 215-220

WADA, H. u. M. YUHARA (1955): Studies on relaxin in ruminants. II. Relaxin content of the blood serum of pregnant and post partum cows of the Japanese Black breed of cattle. Sci. Rep. Fac. Agric. Okayama Univ.No. 7, 13-21

WADA, H., M. YUHARA (1960a): Extraction of relaxin from sow ovary and cow tissues.
Jap. J. Zootech. Sci. 31, 241

WADA, H. u. C.W. TURNER (1961): Endocr. 68, 1059, zit. in: Vasilenko, P., E.H. Frieden u. W.C. Adams (1980): Effect of Purified Relaxin on Uterine Glycogen and Protein in the Rat, Proc. Soc, Exper. Biol. Med. 163, 245-248

WADA, H. u. M. YUHARA (1961): Concentration of relaxin in the blood serum of pregnant cow and cow with ovarian cyst.
Proc. Silver Jubilee, Kioto University, 61

WAHL, L. (1971): Collagenolytic Activity in the Pubic Symphysis.
Anat. Rec. 169, 448

WEISS, G., E.M. O'BYRNE, B.G. STEINETZ (1976): Relaxin: A Product of the Human Corpus Luteum of Pregnancy.
Science 194, 948-949

WEISS, G., E. M. O'BYRNE, J.A. HOCHMANN, L.T. GOLDSMITH, I. RIFKIN u. B.G. STEINETZ (1977): Secretion of Progesterone and Relaxin by the Human Corpus Luteum at Midpregnancy and at Term.
Obstet. Gynec. 50, 679-681

WEISS, G., E.M. O'BYRNE, J. HOCHMANN, B.G. STEINETZ, L.GOLDSMITH u. J.G. FLITCRAFT (1978): Distribution of Relaxin in Women during Pregnancy.
Obstet. Gynec. 52, 569-570

WEISS, M. u. H.-J. STRUCK (1977): Reinigungsverfahren für das Peptidhormon Relaxin.
Arch. Gynäk. 223, 233-239

WEISS, M., M. NAGELSCHMIDT u. H. STRUCK (1979): Relaxin and Collagen Metabolism.
Horm. Metab. Res. 11, 408-410

WILLIAMS, W.L. (1909): Veterinary Obstetrics Including the Disease of Breeding Animals and of the New Born. 518, Williams, Ithaca, New York

WIQVIST, N. u. K.G. PAUL (1958): Inhibition of the spontaneous uterine motility in vitro as a bioassay of relaxin. Acta Endocr. (Kbh) 29, 135

WIQVIST, N. (1959): Immediate and prolonged effects of relaxin on the spontaneous activity of the mouse and rat uterus.
Acta. Endocr. Suppl 46

WOESSNER, J.F. (1962): Catabolism of Collagen and non-collagen protein in the rat uterus during post-partum involution.
Biochem. J. 82, 304

WOESSNER, J.F. jun. u. T.H. BREWER (1963): Formation and Breakdown of Collagen and Elastin in the Human Uterus during Pregnancy and Post-Partum Involution.
Biochem. J. 89, 75

WOESSNER, J.F. (1982): Uterus, cervix and ovary, in: J.B. Weiss, Collagen in Health and Disease, 506-527, Churchill, Livingstone London

YAMAMOTO et al. (1981): zit. in: Eldridge, R.K. u. P.A. Fields (1982): Human placental relaxin: A rapid isolation technique using octadecylsilica,
Biology of Reprod. 26, Supp. Nr. 1,

ZARROW, M.X. (1947): Relaxin content of blood, urine and other tissues of pregnant and post partum guinea pig.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 66, 488-491

ZARROW, M.X. u. B. ROSENBERG (1953): Endocr. 53, 593, zit.in: Weiss, G., E.M. O'Byrne, B.G. Steinetz (1976): Relaxin: A Product of the Human Corpus Luteum of Pregnancy, Science 194, 948-949

ZARROW, M.X., D. SIKES u. G.M. NEHEN (1954): Effects of relaxin on the uterine cervix and vulva of young castrated sows and heifers.
Amer. J. Physiol. 1979, 687

ZARROW, M.X., E.G. HOLMSTROM, H.A. SALHANICK (1955): The concentration of relaxin in the blood serum and other tissues of women during pregnancy. J. Clin. Endocrin. Metab. 15, 22

ZARROW, M.X., G.M. NEHER, D. SIKES, D.M. BRENNEN u. J.F. BULLARD (1956): Am. J. Obstet. Gynecol. 72, 260-265, zit.in: Steinetz, B.G., Ch. Schwabe u. G. Weiss (1982): Relaxin: Structure, Function, and Evolution, Annals of the New York Academy of Sciences 380, 149

ZARROW, M.X. u. D.M. BRENNEN (1957): Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 745, zit. in: Vasilenko,P., E.H. Frieden u. W.C. Adams (1980): Effect of Purified Relaxin on Uterine Glycogen and Protein in the Rat, Proc. Soc. Exper. Biol. Med.163, 245-248

ZARROW,M.X. u. D.M. BRENNEN (1959): Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 981-990, zit.in: Braddon, S. (1978): Stimulation of Ornithine Decarboxylase by Relaxin, Biochem. Biophys. Res. Communic. 80, 75-80

ZARROW, M.X. u. W.B. O'CONNOR (1971): Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, 612, zit. in: Belt, W.D., L.L. Anderson, L.F. Cavazos u. R.M. Melampy (1971): Cytoplasmatic Granules and Relaxin Levels in Porcine Corpora Lutea, Endocr. 89, 1

LEBENSLAUF

Name:	Annelie Gröber, geb. Burgmann
geboren:	11.4.1952 in München
Eltern:	Feodor Burgmann
	Hanne Burgmann, geb. Finus
1958 - 1962:	Besuch der Volksschule in Aufkirchen
1962 - 1964:	Landschulheim Schier, Berg
1964 - 1971:	Gymnasium Starnberg
1971:	Abitur
1972 - 1973:	Ausbildung als Arzthelferin, Walner- Schule München
1974 - 1978:	Mitarbeit in einer Arztpraxis
1978 - 1983:	Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
1981:	Beginn mit den Arbeiten für die vorgelegte Dissertation an der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München
1984:	Tierärztliches Staatsexamen

Herrn Professor Dr. M. Rüsse möchte ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die jederzeit freundlich gewährte, wertvolle Unterstützung danken.

Herrn Professor Dr. P. Walter (†) bin ich für das entgegengebrachte Vertrauen ganz besonders dankbar.

Herrn Professor Dr. B. Vollmerhaus danke ich für sein freundliches Entgegenkommen und die gewährten Arbeitsmöglichkeiten.

Herrn Dr. F. Feder und Herrn Dr. M. Wiesner danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der Durchführung der histologischen Untersuchungen.

Frau G. Ruszmeier danke ich für die technische Hilfe.